Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Licht- und elektronenmikroskopische Befunde nach primärer Nervennaht sowie mikrochirurgischer Nerveninterposition im Tierexperiment

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERSON MAST
aus St. Blasien

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0074

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Licht- und elektronenmikroskopische Befunde nach primärer Nervennaht sowie mikrochirurgischer Nerveninterposition im Tierexperiment

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERSON MAST
aus St. Blasien

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. D. Riediger
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Wolburg

---

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODE	3
2.1.	Versuchstier	3
2.2.	Wahl des Untersuchungsbereiches sowie der Transplantatspenderegion	3
2.3.	Anatomie	4
2.4.	Versuchsablauf	6
2.5.	Operatives Vorgehen	8
2.5.1.	Operationsvorbereitung	8
2.5.2.	Anästhesie und Narkose	9
2.5.3.	Medikation	9
2.5.4.	Iatrogene Läsion des Nervus alveolaris inferior	9
2.5.5.	Prüfung der Selbstheilungstendenz des verletzten Nerven	12
2.5.6.	Rekonstruktion des verletzten Nerven	12
2.5.7.	Fixierung und Entnahme der Präparate	15
2.6.	Histologische Auswertung	17
2.6.1.	Präparateauswahl	17
2.6.2.	Einbettung, Feintrimmen, Schneiden	20
2.6.3.	Lichtmikroskopische Untersuchung	21
2.6.4.	Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung	23
3.	ERGEBNISSE	24
3.1.	Allgemeine Gesichtspunkte	24
3.1.1.	Operationsverlauf und Heilung	24
3.1.2.	Veränderungen im Operationsfeld nach dem Ersteingriff	25
3.1.2.1.	Verknöcherung des eröffneten Mandibularkanals	25

Seite

3.1.2.2. Spontanregeneration 25

3.1.2.3. Neurombildung 29

3.1.2.4. Degeneration des distalen Stumpfes 29

3.1.3. Veränderungen im Operationsfeld nach dem Zweiteingriff 32

3.2. Histologische Ergebnisse 32

3.2.1. Morphologie des unverletzten Nerven 32

3.2.2. Morphologische Veränderungen nach Nervenläsion und Rekonstruktion - räumliche Verteilung und Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Trauma und Rekonstruktion 34

3.2.2.1. Regeneration 34

3.2.2.2. Verteilungsdichte der Regenerationsfasern 34

3.2.2.3. Verteilung des Bindegewebes 38

3.2.2.4. Regeneratanordnung 47

3.2.2.5. Myelinabbauprodukte 55

3.2.2.6. Aberrierende Fasern 57

3.2.2.7. Bemarkung 57

3.2.2.8. Myelinisierung 60

3.2.2.9. Marklose Fasern 63

3.2.2.10. Schwannsche Zellen 65

3.2.2.11. Fibrozyten 68

3.2.2.12. Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse 70

4. DISKUSSION 80

5. ZUSAMMENFASSUNG 84

6. LITERATURVERZEICHNIS 85

DANKSAGUNG

LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

Die Behandlung peripherer Nervenläsionen und der damit verbundenen Ausfallserscheinungen forderte den Arzt seit jeher heraus (HEISTER, 1747). Lange Zeit scheuten sich Chirurgen, das Nervengewebe zu berühren. Sie erreichten die Vereinigung durchtrennter Stümpfe durch Naht des Gewebes der Umgebung ("cum carne"). 1871 beschrieb HUETER die Grundzüge der epineural geführten Nervennaht.
LANGLEY und HASHIMOTO wiesen 1917 auf die interfaszikuläre Nervenvereinigung hin. Erst die nachfolgende Entwicklung technischer Hilfsmittel und entsprechender operativer Anwendungsverfahren stellte dem gedanklichen Konzept der Nervenrekonstruktion klinische Erfolge auf breiter Basis zur Seite. Die Einführung des Operationsmikroskops und mikrochirurgischer Methoden (SMITH, 1964; MILLESI, GANGLBERGER und BERGER, 1966) setzte sich durch und zählt heute zu den Standardverfahren der Nervenchirurgie.
Bemühungen, immer zuverlässigere Möglichkeiten der Nervenrekonstruktion zu finden, wurden durch erweiterte Erkenntnisse im Bereich der Ultrastruktur des Nerven (CAJAL, 1928; ESTABLE, ACOSTA-FERREIRA und SOTELA, 1957; WECHSLER und HAGER, 1962) und durch Informationen über regenerative und degenerative Vorgänge an verletzten Nervenstümpfen (SCHLOTE und HAGER, 1960; THOMAS und JONES, 1967; MUMMENTHALER, 1968) unterstützt.

Das vordringliche Interesse galt dem Zusammenhang zwischen Rekonstruktionstechnik und Regenerationsverhalten des Nervengewebes. Für und Wider der primären Nervnaht, die Verwendung von Interponaten unterschiedlicher Herkunft, die Suche nach der erfolgversprechendsten Nahttechnik prägten die Diskussion. Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen (SMITH, 1964; MILLESI und Mitarbeiter, 1967; SAMII und SCHEINPFLUG, 1974; HAUSAMEN und Mitarbeiter, 1974; GRONERT und Mitarbeiter, 1979; BARSEKOW und HAUSAMEN, 1980)

spiegeln ein uneinheitliches und teilweise gegensätzliches Bild wider. Insbesondere die Frage, inwieweit das zeitliche Intervall zwischen Nervenschädigung und Nerveninterposition sowie die Länge des Interponates Einfluß auf den Regenerationserfolg nehmen, ist nicht eindeutig beantwortet.
Die vorliegende tierexperimentelle Studie soll zur weiteren Klärung dieser Frage beitragen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Versuchstier

Versuchsaufbau und -umfang empfahlen das Bastardkaninchen als Versuchstier. Die Tauglichkeit dieser Tiere begründet sich

- in den dem Menschen vergleichbaren morphologischen und histologischen Verhältnissen,
- in der ausreichenden Belastungstoleranz während Narkose und Operation,
- in der guten Kontrollierbarkeit zur Zeit der Tierhaltung,
- in der Vergleichsmöglichkeit mit vorangegangenen Untersuchungen.

41 Kaninchen zu gleichen Geschlechtsanteilen (20 männl., 21 weibl.) mit einem Durchschnittsgewicht von 3,9 kg und einem Mindestalter von 3 Monaten, standen für die Untersuchungen bereit.
Die äußeren Bedingungen, sprich klimatisierte Stallungen, konstante Temperatur, UV-Licht, Trockenfutter und ständige Gesundheitskontrolle galten für alle Versuchstiere gleich.

2.2. Wahl des Untersuchungsbereiches sowie der Transplantatspenderegion

Das Ziel unserer Untersuchungen war der N.alveolaris inferior mit folgender Begründung:

1) Mit dem Menschen vergleichbare anatomische Gegebenheiten im Kiefer- und Gesichtsbereich.

2) Ein relativ dicker Nerv (1-2 mm) ohne bedeutende Abgänge außerhalb seines Versorgungsgebietes Unterlippe und Mentalregion.

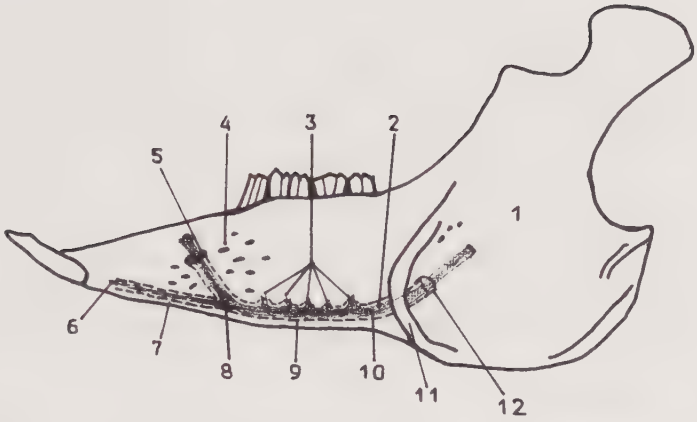
3) Die fixierte Lagerung im Knochen (BECKER, R., VÖLKEL G. et al. 1976).

4) Der klinische Bezug: der N.alveol.inf. des Menschen ist der von Verletzungen mit am häufigsten betroffene Nerv im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich (HAUSAMEN, J.E., 1983).

Um für die Untersuchungen besonders geeignete Bedingungen zu schaffen, wurde als Transplantatspender der N.alveol. inferior der Gegenseite benutzt.

2.3. Anatomie

Der N. alveolaris inf. des Kaninchens ist ein 1 - 2 mm starker Nerv. Im proximalen Kanalanteil läßt er sich unter dem Op-Mikroskop in 2 - 3 Faszikel zerlegen. Im Bereich des Foramen mentale in 3 - 5 Faszikel. Vor dem Eintritt in das Foramen mandibulae hat der Nerv mehrere kleine Abgänge, darunter den N. mylohyoideus. Innerhalb des Kanals führen Fasern zu den Zahnwurzeln. Im Bereich des distalen Nervenknies scheidet sich ein 0,5 - 1 mm starkes Faserbündel ab und bildet den N. incisivus inferior, der zu den unteren Schneidezähnen zieht. An der unteren, vorderen Begrenzung des Alveolarkammes tritt der Nerv aus dem Foramen mentale. Von dort versorgt er Bereiche der Unterlippe und der Kinnregion. Die Länge des Mandibularkanals beträgt beim erwachsenen Kaninchen ca. 25 - 30 mm.



1 MANDIBULA

2 Gefäßnervenbündel
- N. alveolaris inferior
- A. alveolaris inferior
- V. alveolaris inferior

3 Rami dentales inferiores

4 Foramina mentalia accessoria

5 Foramen mentale

6 N. incisivus inferior

7 Canalis N. incisivus inferior

8 Distales (zweites) Knie des N. alveolaris inferior

9 Canalis mandibulae

10 Proximales (erstes) Knie des N. alveolaris inferior

11 Tuberositas masseterica

12 Foramen mandibulae

2.4. Versuchsablauf

1) Erster operativer Eingriff

Iatrogene Läsion des N. alveolaris inf. mittels Durchtrennung oder Resektion.

2) Zweiter operativer Eingriff

Nach definierten Zeitabständen Rekonstruktion des Nerven unter dem Operationsmikroskop (Marke: Zeiss) durch Direktnaht oder Nerventransplantation von der Gegenseite.

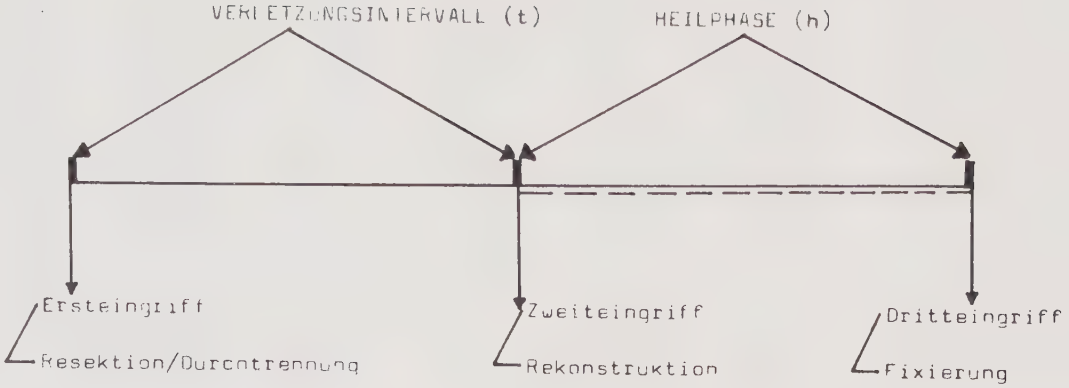
3) Heilphase

Unter Beachtung der Regenerationsgeschwindigkeit von durchschnittlich 1 mm/ die (MUMMENTHALER, M., 1968; BARSEKOW und Mitarbeiter, 1980) zusätzlich einer Remyelinisierungszeitspanne von 28 Tagen (WECHSLER, W., HAGER, H. 1961), sowie ständiger klinischer Kontrolle.

4) Fixierung und Entnahme der Präparate

5) Histologische Untersuchung

Lichtmikroskop
Transmissionselektronenmikroskop


VERLETZUNGSINTERVALL (t)
HEILPHASE (h)
Ersteingriff
Resektion/Durchtrennung
Zweiteingriff
Rekonstruktion
Dritteingriff
Fixierung

2.5. Operatives Vorgehen

2.5.1. Operationsvorbereitung

Untersuchung des Allgemeinzustandes der Versuchstiere

- äußerer Gesundheitseindruck
- Gewichtsbestimmung

Anschließend Rasur des Operationsbereiches und Herstellung steriler Bedingungen.

2.5.2. Anästhesie und Narkose

Das Lokalanästhetikum Ultracain-DS (Hoechst) fand bei uns Anwendung zur

- lokalen Schmerzausschaltung im Bereich der Schnittführung durch subcutane Injektion.

- Herabsetzung der Durchblutung im Op-Bereich durch den Vasokonstringens-zusatz (Adrenalin).

- Leitungsunterbrechung durch direkte Applikation auf die Nervenstümpfe vor und während des mikrochirurgischen Eingriffs.

Die Betäubung der Versuchstiere erfolgte über einen Zugang zur lateralen Ohrvene. Ca. 50 % des Körpergewichtnennwertes (kg) in Milliliter Lösung Nembutal (Abott) kamen zur raschen Injektion. Zum Zeitpunkt des Operationsbeginnes

erhöhten wir die Dosis um 0,5 ml Nembutal-Lösung. Bei größerer Operationsdauer oder aufkommender Unruhe der Versuchstiere ergänzten wir vorsichtig in 0,5 ml Schritten pro halbe Stunde. Der Steigerung der Narkosetoleranz und der verlängerten Dauer beim zweiten Eingriff wurde durch Erhöhung der Menge von 50 % des Körpergewichtnennwertes (kg) in ml Lösung Nembutal auf 100 % und rascher Injektion Rechnung getragen.

2.5.3. Medikation

Während der Zeit des Eingriffes erfolgte eine kontrollierte Dauerinfusion isotoner Kochsalzlösung zum Ausgleich operativer Blutverluste und zur Offenhaltung des intravenösen Zugangs. Aus Gründen der Prophylaxe erhielten die Tiere postoperativ 1 Mega I.E. Penicillin i.m. (Megacillin). Zusätzlich wurden in die Operationswunde Nebacetin-Styli (pulverisiert) eingebracht.
Im Rahmen der Wundversorgung benutzten wir zur Desinfektion Kodanspray und setzten als zusätzlichen Wundverschluß den Sprühverband Nobecutan ein.

2.5.4. Iatrogene Läsion des Nervus alveolaris inferior

Über einen submandibulären Schnitt erfolgte die Freilegung des Unterkiefers und Darstellung des Nerven am Foramen mentale (Abb. 1). Dies geschah unter Schonung des M. masseter und der Fazialgefäße. Durch Abtragen des Knochens mit der Fräse bei gleichzeitiger Kühlung wurde der Mandibularkanal eröffnet (Abb. 2) und Anteile des Nerven durchtrennt oder reseziert (2 - 15 mm) (Abb. 3). Danach erfolgte die Reposition der Stümpfe und der schichtweise Verschluß der Wunde.

Abb. 1: Freigelegter Unte
kiefer mit Austri
des N.alveolaris
inferior am Fora
mentale (Pfeil)

Abb. 2: Darstellung des
N.alveolaris in
im eröffneten
Mandibularkanal

Abb. 3: Durchtrennung und Resektion des N.alveolaris inferior

2.5.5. Prüfung der Selbstheilungstendenz des verletzten Nerven

Der Zustand im Verletzungsbereich wurde überprüft und dokumentiert. Klinisch beurteilten wir die Nervenleitung durch direkte mechanische Reizung im Sondentest. Ort der Untersuchung war der freipräparierte, distale Nervenanteil im Bereich des Foramen mentale (Abb. 1). Durch die Belassung der Knochenbrücke am Foramen lag der Nerv fest fixiert im distalen Kanalanteil. Wir gingen deshalb davon aus, daß mögliche Reaktionen von Seiten des Tieres nicht durch einfache Dehnung des Gesamtnerven zustande kamen.
Im Falle einer Spontanregeneration des verletzten Nerven zeigten die Tiere eine deutliche Schmerzsymptomatik.

2.5.6. Rekonstruktion des verletzten Nerven

In wöchentlichen Abständen bis zur 12. Woche, nach der 16. Woche und nach 6 Monaten fand die Entnahme der Interponate unterschiedlicher Länge von der Gegenseite zur Transplantation statt (Abb. 4).
Für die Rekonstruktion entwickelten wir folgende Methode.

Im proximalen Bereich frästen wir den Mandibularkanal zunächst nur bis zum Beginn des makroskopisch intakten Nerven auf. Erst nach Bildung des Interponats (Abb. 5) wurde der Kanal proximal weiter eröffnet und die Rekonstruktion durch Naht in der mikrochirurgisch-perineural geführten Technik (MILLESI, 1972; SAMII u. WALLENBORN, 1972) mit atraumatischen monophilen Nylonfäden der Stärke 10 - 0 (Vitalene) sofort angeschlossen (Abb. 6).
Dadurch vermieden wir weitgehendst die Entstehung eines Hämatoms in den die Nervenfasern umscheidenden Bindegewebshüllen. Eine weitere Anfrischung war nicht notwendig, die Naht ließ sich besser durchführen, die Länge des Transplantates konnte geringer gehalten werden.

Abb. 4: Entnahme des Interponats aus dem N.alveolaris inferior

Abb. 5: Nerveninterponat aus dem N.alveolaris inferior des

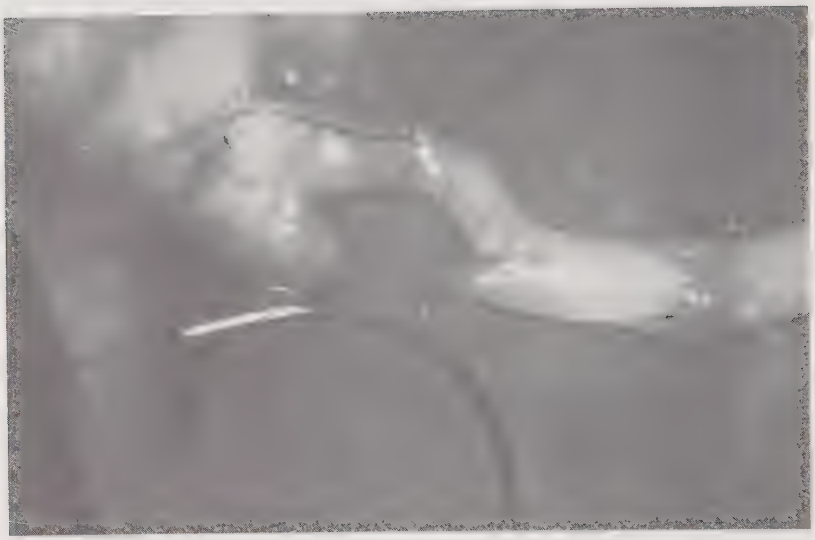


Abb. 6: Mikrochirurgische, perineural geführte, interfaszikuläre Nervennaht am N. alveolaris inferior des Kaninchens. Deutlich erkennbar das zurückgestreifte Epineuralgewebe (Pfeil) im Bereich der Anastomose

In allen Fällen waren wir bemüht eine Knochenbrücke am Foramen mentale zu belassen, um die Vorteile der Fixierung im Knochen zu erhalten.
In der Zeitspanne zwischen Entnahme des Interponats und der Rekonstruktion bewahrten wir das Transplantat in physiologischer NaCl-Lösung auf, um es vor Austrocknung zu schützen. Nach spannungsfreier Rekonstruktion (durchschnittlich 3,75 Nähte pro Nahtstelle) erfolgte die Zurückverlagerung des Nerven in den Kanal (Abb. 7) und der schichtweise Wundverschluß. In dreizehn Fällen deckten wir den eröffneten Kanal mit lyophilisierter Dura mater (Lyodura) ab.

2.5.7. Fixierung und Entnahme der Präparate

Im Zeitraum von 2, 3, 4 Monaten postoperativ fand nach Perfusionsfixierung mit 4 % Paraformaldehyd (nach Pease) die Entnahme der Präparate statt.
Wir wählten das Verfahren der In-Vivo-Fixierung (ORGEL, TERZIS, 1977).
Vorteile:

1) Mit dieser Methode wurde die Gefäßversorgung bis in den Kapillarbereich ausgenutzt. Eine gleichmäßige, umfangreiche und rasche Fixierung der fraglichen Region war gewährleistet.

2) Der hohe Empfindlichkeitsgrad des Nervengewebes läßt schon nach kürzester Zeit degenerative Veränderungen zu (Gesprächsnotiz Prof. SCHLOTE, 1983). Die Aussagekraft der elektronenoptischen Untersuchung war deshalb an eine möglichst rasche und vollkommene Fixierung gebunden.

Abb. 7: Zurückverlagerung des rekonstruierten Nerven in den eröffneten Mandibularkanal

3) Das Nervengewebe sollte, aus histologischer Sicht, schon in fixiertem Zustand entnommen werden, um vermeidbare Artefakte zu umgehen.

Die A. carotis communis bildete den arteriellen Zugang zum Kopfbereich. Nach Rasur und Narkose wurde der Unterkieferrand und der Vorderrand des M. sternocleidomastoideus durch eine T-Schnittführung freigelegt. Außer dem Gefäß-Nervenbündel in der Karotisloge (Abb. 8) stellten wir auch die großen Halsvenen dar. Danach wurde die A. carot. com. punktiert, ein Katheter eingeführt und durch Ligatur fixiert (Abb. 9).
Mit 20 ml Einmalspritzen konnte die Fixierlösung unter leichtem Druck in das Gefäßsystem eingegeben werden. Gleichzeitig injizierten wir den Versuchstieren eine Überdosis Nembutal und öffneten die großen Halsvenen. Im Durchschnitt infundierten wir 357,6 ml Paraformaldehyd 4 %. Der Vorgang wurde beendet, wenn am mittlerweile dekapitierten Tier nur noch klare Fixierlösung aus den Gefäßquerschnitten austrat.
Nach einer Liegezeit von 30 Minuten setzten wir den Unterkiefer in toto ab. Erst nach einer zusätzlichen Lagerzeit von durchschnittlich 15 Tagen in Paraformaldehyd legten wir unter dem Op-Mikroskop die Interponate frei (Abb. 10) und führten sie der histologischen Untersuchung zu (Abb. 11).

2.6. Histologische Auswertung

2.6.1. Präparateauswahl

Die entnommenen Nerven unterteilten wir in fünf Untersuchungssegmente

- Nervenanteil 10 - 15 mm proximal der proximalen Nahtstelle (SAMII u. WALLENBORN, 1972)

Abb. 8: Darstellung der A.carotis communis beim Kaninchen mit vorbereiteter Ligatur

Abb. 9: Karotiskatheter kranialwärts eingebracht und fixiert

Abb. 10: Nach Nerveninterposition freigelegter N.alveolaris inferior eines Kaninchens im fixierten Präparat. Die ursprünglichen Nahtstellen (Pfeil), sowie die Abgänge zu den Zahnwurzeln sind zu

Abb. 11: Entnommenes Nervenpräparat

- Bereich der proximalen Nahtstelle
- Nervenanteil im Interponat
- Bereich der distalen Nahtstelle
- Nervenanteil distal der distalen Nahtstelle

2.6.2. Einbettung, Feintrimmen, Schneiden

- Das Araldite einbettverfahren (Ciba) wurde hinsichtlich der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchung benutzt.
- Herstellung von Semidünnschnitten (1 µm) am Mikrotom (Sorvall MT-2) der Firma Porter-Blum. Längs- und Querschnitte der lichtmikroskopischen Untersuchung. Färbung mit Toluidinblau (BURCK, 1973).
- Feintrimmen der Blöcke nach ausgewählten Bezirken unter dem Stereomikroskop(Marke: Zeiss).
- Herstellung von Ultradünnschnitten (60 - 90 nm) am Ultramikrotom (Sorvall MT-5000)der Firma Du Pont und Kontrastierung mit Bleizitrat zur EM-Untersuchung.

Einbettung:

1) Vorfixierung mit 4 % gepufferter Paraformaldehydlösung
2) Auswaschen des Fixans in Cacodylatpuffer
3) Nachfixieren in Osmiumtetroxid
4) Auswaschen in Cacodylatpuffer
5) Entwässern in halbstündigen Schritten im Schüttelapparat und Kontrastierung mit Uranylacetat

   - 50 % Alkohol
   - 70 % Alkohol mit Uranylacetat

- 70 % Alkohol
- 80 % Alkohol
- 96 % Alkohol
- abs. Alkohol
- Propylenoxid
- Propylenoxid

6) Propylenoxid-Epoxidharz-Gemisch 3 : 1
1 : 1
1 : 3

7) Einbringen in die mit Epoxidharz-Monomer gefüllten Formen

8) Polymerisation bei 60° C (12 Stunden)

2.6.3. Lichmikroskopische Untersuchung

Die lichtmikroskopische Untersuchung diente -neben der Erfassung histologischer Veränderungen- der selektiven Auswahl geeigneter Präparate und Präparatbezirke für die transmissionselektronenmikroskopische Auswertung.
37 Tiere führten wir der lichtmikroskopischen Beurteilung am Stereomikroskop (Marke Zeiss) zu. Entsprechend der Dauer des Verletzungsintervalls erfolgte die Einteilung in 14 Untersuchungsgruppen. Das Beurteilungsgerüst umfaßte folgende Untersuchungsgrößen:

- Regeneration
- Regeneratanordnung
- Verteilungsdichte der Regenerationsfasern
- Verteilung des Bindegewebes
- Myelinabbauprodukte

- Faszikelanzahl
- Aberrierende Fasern
- Entzündliche Reaktion
- Nebenbefunde

Sämtliche Untersuchungssegmente (siehe Kapitel 2.6.1.) wurden berücksichtigt. Interessante Befunde dokumentierten wir photographisch am Photomikroskop (Marke Zeiss).

Gruppe	Verletzungs-intervall (Wo.)	Anzahl d. operierten Fälle	lichtmikrosk. Fälle	elektronen-mikrosk. Fälle
1	0	3	3	2
2	1	3	2	2
3	2	3	3	1
4	3	3	3	1
5	4	3	3	1
6	5	3	3	2
7	6	3	2	1
8	7	3	3	1
9	8	3	3	2
10	10	3	3	1
11	11	3	3	1
12	12	3	3	0
13	16	2	2	1
14	24	1	1	1

2.6.4. Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung

Auf der Grundlage der lichtmikroskopischen Befunde wählten wir aus den Untersuchungsgruppen die Fälle mit den morphologisch günstigsten Regenerationsverhältnissen aus. Uns leitete die Vorstellung, daß diese guten Regenerationsergebnisse, bei vergleichbarer Heilungstendenz des Gewebes, nur durch eine Geringhaltung negativer äußerer Einflüsse (mangelhafte Op-Technik, schlechte Fixierung und Entnahme, Fehler beim Einbetten und Schneiden) zustande kommen konnten.

17 Fälle aus 13 Untersuchungsgruppen kamen zur Begutachtung. Für die Untersuchung stand das Transmissionselektronenmikroskop EM 10 der Firma Zeiss zur Verfügung.
Die Präparatabschnitte wurden bei 4000facher Vergrößerung beurteilt und photographiert. Der besseren Darstellung wegen vergrößerten wir die elektronenoptischen Photographien um den Faktor 2,5 auf den Maßstab 10 000 : 1.
Nachstehende Parameter bildeten die Beurteilungsgrundlage:

- Verteilungsdichte der Regenerationsfasern
- Regeneratanordnung
- Endoneuraler Bindegewebsanteil
- Fibrozytenzahl
- Verhalten der Schwannschen Zellen
- Bemarkung
- Grad der Myelinisierung
- Markabbau
- Myelophagentätigkeit
- Verteilung der marklosen Fasern

Dabei galt unser Hauptinteresse den Nervenabschnitten distal der distalen Nahtstelle.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Gesichtspunkte

3.1.1. Operationsverlauf und Heilung

- Alle Versuchstiere überlebten. In vier Fällen stellte sich im Wundbereich eine Infektion ein. Diese Tiere wurden aus der Versuchsreihe herausgenommen.

- Zufriedenstellend war die Verträglichkeit der Narkose und der antibiotischen Behandlung.

- In sämtlichen Fällen beobachteten wir eine Steigerung der Betäubungsmitteltoleranz.

- Auffallen erregte ein Niesreflex, der bei 80 % der Versuchstiere durch Berührung des nichtanästhetisierten proximalen Stumpfendes ausgelöst werden konnte.

- Vereinzelt traten nach der Nervenläsion Ulzera im Bereich der Unterlippe auf, die jedoch spätestens nach 1 - 2 Wochen abgeheilt waren.

- Mit fortschreitendem Versuchsablauf konnte ein gesteigertes Droh- und Fluchtverhalten bei den Kaninchen festgestellt werden.

3.1.2. Veränderungen im Operationsfeld nach dem Ersteingriff

3.1.2.1. Verknöcherung des eröffneten Mandibularkanals

Die knöcherne Regeneration nach dem Abtragen des kanalbedeckenden Knochens und nach Resektion des darunterliegenden Nervengewebes war abhängig

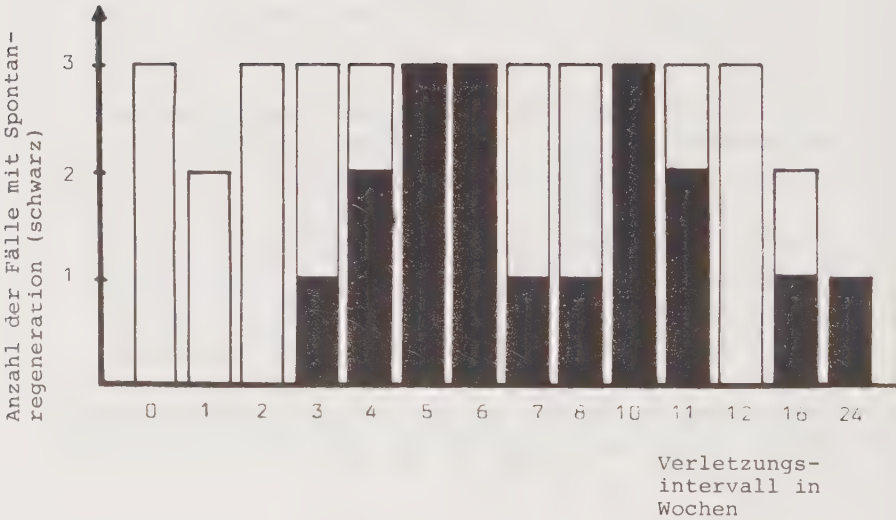
- vom Zeitabstand zwischen Eröffnung des Kanals und Zweitoperation
- von der Defektgröße
- von der Ausbildung eines Amputationsneuroms.

Eine Woche nach Kanaleröffnung beobachteten wir keinerlei Verknöcherung. Nach zwei bis vier Wochen waren kallöse, teilweise spongiös organisierte, knöcherne Strukturen zu erkennen. Zu noch späteren Zeitpunkten fanden wir Zustände der vollständigen Restitution (Abb. 12). Kleine Defekte heilten schneller als große. Die, verglichen mit dem Knochen, größere Regenerationsgeschwindigkeit der nervösen Strukturen verdeutlichte sich bei der Ausbildung von Amputationsneuromen. Stets blieb die Knochenlamelle über dem Kanal offen, wenn im Bereich solcher Neurome Fasern den Anschluß an das bedeckende Weichgewebe fanden.

3.1.2.2. Spontanregeneration

In 18 Fällen beobachteten wir eine posttraumatische Überbrückung der Verletzungsstelle.
66 % dieser Tiere reagierten auf den Sondentest (2.5.5.) mit Schmerz und Fluchtverhalten. Nach dem Anfrischen der Stümpfe

für die Rekonstruktion war diese Reaktion nicht mehr nachzuweisen. Die Untersuchungen zeigten, daß nach drei Wochen mit Spontanregeneration zu rechnen war und erst nach vier Wochen klinisch Sensibilität erwartet werden konnte. Die Streubreite der Resektionslänge betrug 0 - 15 mm. Überschritt die Resektionslänge 5 mm, trat nur in Einzelfällen eine Spontanregeneration ein.



Anzahl der Fälle mit positivem Sondentest (schwarz)
3
2
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 10 11 12 16 24 t
Verletzungs-intervall in Wochen

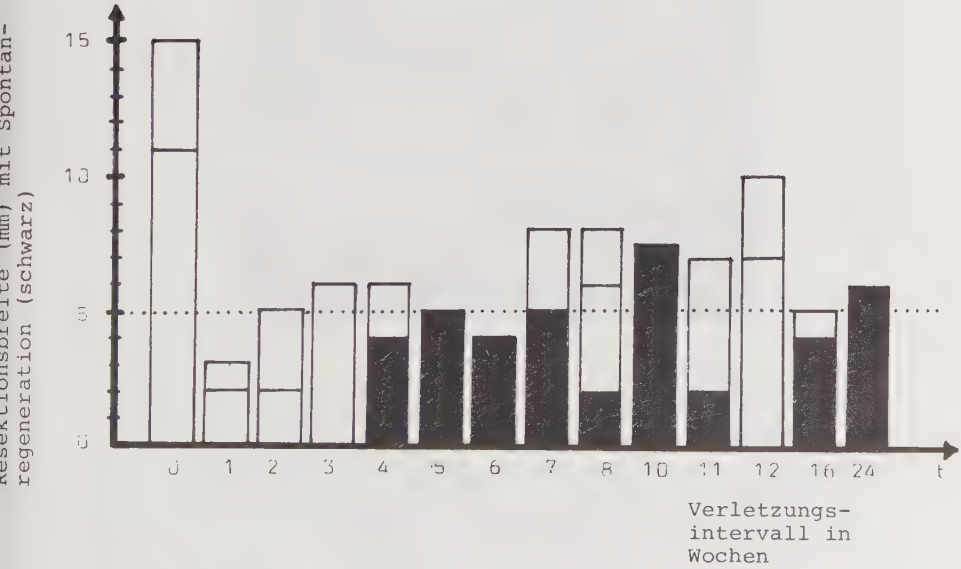

Resektionsbreite (mm) mit Spontan-regeneration (schwarz)
15
10
5
0 1 2 3 4 5 6 7 8 10 11 12 16 24 t
Verletzungs-intervall in Wochen

Abb. 12: Fünfzehn Wochen nach der Interponatentnahme (Abb. 4) ist der Mandibularkanal vollkommen verknöchert. Im kaudalen Bereich der Tuberositas masseterica erkennt man eine Einziehung (Pfeil), die von einem Neurom des proximalen Nervenstumpfes herrührt.

3.1.2.3. Neurombildung

Mit größer werdenden Zeitabständen zwischen Nervenläsion und Rekonstruktion stellten wir eine zunehmende Tendenz zur Bildung von Neuromen im Bereich des proximalen Nervenendes fest. Abbildung 13 zeigt den freipräparierten Unterkiefer vier Wochen posttraumatisch. Man erkennt im Bereich der Resektionsstelle eine Gewebswucherung (Pfeil), die sich nach der Darstellung des Nerven als defektüberbrückendes Neurom entpuppte (Abb. 14).

3.1.2.4. Degeneration des distalen Stumpfes

Die Wallersche Degeneration des distalen Nervenstumpfes äußerte sich in folgenden Veränderungen:

a) Drei Wochen nach der Nervendurchtrennung gelang die makroskopische Unterscheidung der Nervenstrukturen (Abb. 15). Die interfaszikuläre Vereinigung der Nervenenden stellte kein Problem dar.

b) Fünf Wochen nach dem Trauma betrug der Durchmesser des distalen Stumpfes teilweise nur noch zwei Drittel des entsprechenden Nervenabschnitts auf dem Interponat der kontralateralen Seite. Der bindegewebige Umbau und Ersatz des Nervengewebes verhinderte zunehmend eine saubere Faszikelzuordnung.

c) Zehn Wochen nach der Verletzung und später erschien der distale Stumpf vollständig bindegewebig organisiert (Abb. 16). Eine interfaszikuläre Naht konnte im strengen Sinne nicht mehr durchgeführt werden.

Abb.13: Unverschlossene Knochenlamelle (Pfeil) im Berei eines Neuroms vi Wochen nach der Wundsetzung

Abb.14: Neurom vier Woch nach der Wundset

Abb. 15: Drei Wochen nach der Wundsetzung sind die Stumpfenden im Kaliber und Aussehen mit dem unverletzten Nervenanteil des Interponats zu vergleichen.

Abb. 16: Zehn Wochen nach der Wundsetzung deutliche Degenerationskennzeichen in Kaliber und makroskopischer Struktur

3.1.3. Veränderungen im Operationsfeld nach dem Zweiteingriff

- Makroskopisch zeichnete sich bei allen Tieren eine vollständige Regeneration ab.

- Die eingebrachte lyophilisierte Dura mater (Lyodura) heilte in allen Fällen problemlos ein.

3.2. Histologische Ergebnisse

3.2.1. Morphologie des unverletzten Nerven

Im transmissionselektronenmikroskopischen Befund zeigte der unverletzte Nerv eine dichte, gleichförmige Verteilung der Nervenfasern. Der endoneurale Bindegewebsanteil war gering. Vereinzelt konnten Fibrozyten nachgewiesen werden. Die Myelinisierungsvorgänge an den markhaltigen Fasern waren abgeschlossen. Die Zellorganellen der Schwannschen Zellen ließen wenig Aktivität erkennen.
Markabbauprodukte und Myelophagen wurden in der Regel nicht beobachtet (Abb. 17).

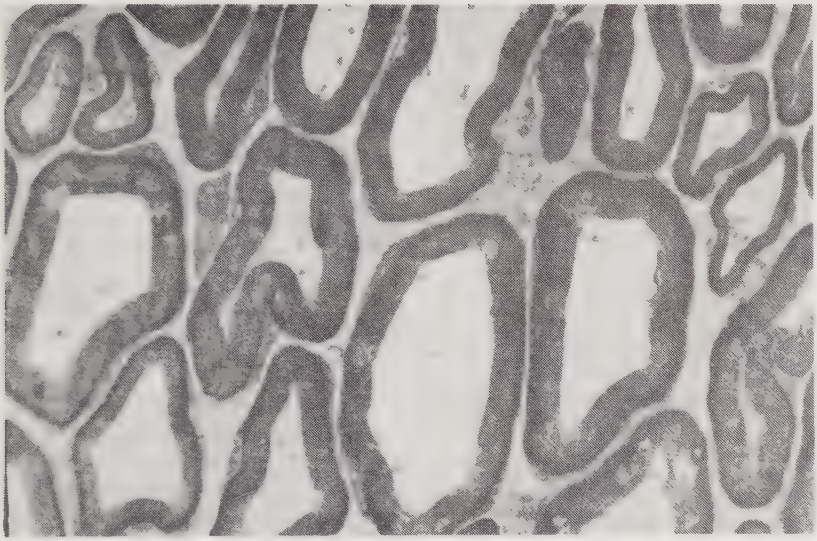


Abb. 17: Querschnitt durch einen gesunden N. alveolaris inferior des Kaninchens. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

3.2.2. Morphologische Veränderungen nach Nervenläsion und Rekonstruktion - räumliche Verteilung und Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Trauma und Rekonstruktion

3.2.2.1. Regeneration

Elektronenmikroskopisch konnte in allen Fällen und sämtlichen Untersuchungssegmenten die Regeneration markhaltiger Nervenfasern festgestellt werden.

3.2.2.2. Verteilungsdichte der Regenerationsfasern

Zur besseren Veranschaulichung der Verteilungsdichte der Regenerationsfasern eignet sich ein Dreistufenschema:

1. Dichte Verteilung (Abb. 18)

   Sie entspricht den Verhältnissen, wie sie im normalen Nerven vorgefunden werden.

2. Mittlere Verteilung (Abb. 19)

   Sie bedeutet eine geringfügige Auflockerung des Fasergefüges.

3. Lockere Verteilung (Abb. 20)

   Sie bedeutet eine ausgeprägte Lichtung des Markfaserbestandes.

a) Lichtmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 61 % der lichtmikroskopisch untersuchten Fälle wurde eine aufgelockerte Faserverteilung beobachtet.

2. Räumliche Verteilung:

Eindeutig ist die Abnahme der Regeneratdichte von proximal nach distal (Abb. 18-20).
Allein im proximalen Segment beobachteten wir Verhältnisse, wie sie im gesunden Nerven vorherrschen. Die stärkste Auflockerung des Fasergefüges wurde im Bereich der distalen Nahtstelle gefunden.

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Die lichtmikroskopischen Befunde zeigten, daß mit Ausnahme weniger Untersuchungsgruppen das Fasergefüge der Regenerate zu allen Zeitpunkten aufgelockert war. Besonders deutlich kam dies beim zweiwöchigen Intervall zwischen Trauma und Rekonstruktion (t = 2) sowie zum Zeitpunkt t = 8 und später zum Ausdruck.
Minimalwerte der Regeneratdichte wurden nach 24 Wochen erreicht. Gute Regenerationsergebnisse fanden wir nach Primärnaht und siebenwöchiger Durchtrennungsphase.

b) Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

50 % der elektronenmikroskopisch untersuchten Fälle ergaben eine lockere Verteilung der Regenerate und damit eine Abweichung vom Normalzustand.

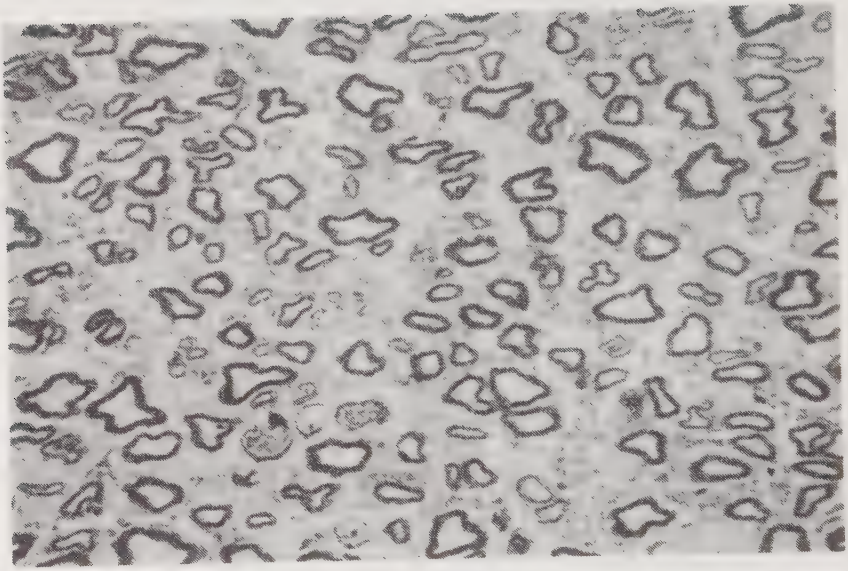


Abb. 18: Querschnitt durch den proximalen Stumpf. Verletzungsintervall 8 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=8,h=18). Dichte Verteilung der Regenerationsfasern. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

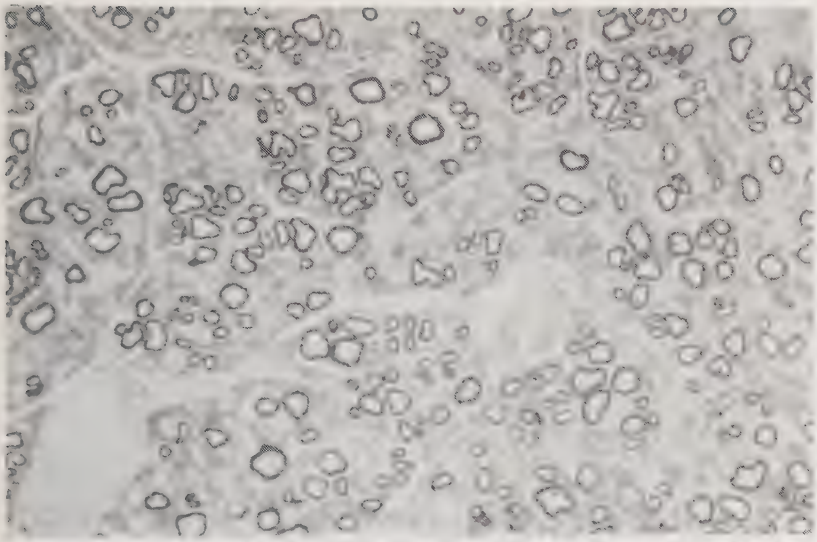


Abb. 19: Querschnitt durch das Interponat. Verletzungsintervall 8 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=8,h=18). Mittlere Verteilungsdichte der Regenerationsfasern. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

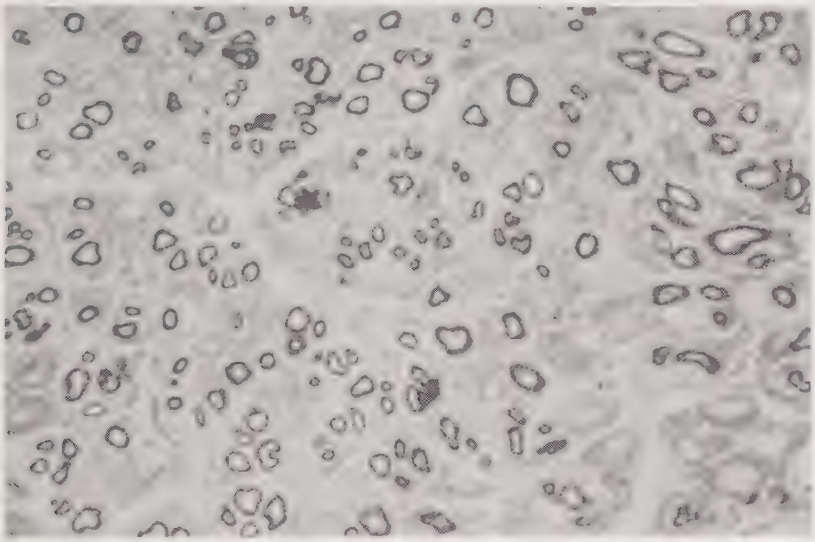


Abb. 20: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 8 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=8,h=18). Lockere Verteilungsdichte der Regenerationsfasern. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

2. Räumliche Verteilung:

Nur in den proximalen Nervenabschnitten wurde eine dichte Faserlagerung (Abb. 21) beobachtet. Im Interponat und distal von diesem fand sich ausnahmslos eine mittlere bis lockere Verteilung der Regenerate (Abb. 22 und 23).

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Die Zeitintervalle zwei bis vier Wochen zwischen Nervenverletzung und Rekonstruktion (t = 2 - 4) und (t = 7 - 10) fielen besonders auf durch ihre dichte Faserverteilung.
Nur noch lockere und mittlere Regenerationsfaserverteilung konnte beobachtet werden, wenn zwischen Wundsetzung und Wiederherstellung elf Wochen und mehr lagen.

Zusammenfassung:

Der elektronenoptische Befund bestätigte den lichtmikroskopischen Eindruck:

- Abnahme der Regeneratdichte von proximal nach distal (Abb. 18 - 23),
- eine zumeist lockere Verteilung der Fasern unabhängig von den Rekonstruktionszeitpunkten.

Eine begrenzte Ausnahme schien die Primärnaht, die Rekonstruktion nach drei- und siebenwöchigem Intervall zu sein. Hier wurden gehäuft dichte Verteilungen der Regenerate angetroffen.

3.2.2.3. Verteilung des Bindegewebes

Die lichtmikroskopische Untersuchung galt den epi- und perineuralen Bindegewebsräumen. Zur Beurteilung der endoneuralen Bindegewebsverteilung benutzten wir das transmissionselektronenmikroskopische Verfahren.

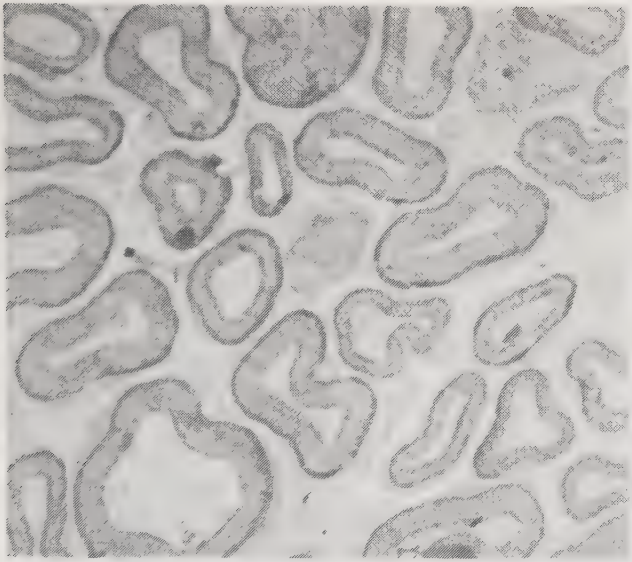


Abb. 21: Querschnitt durch den proximalen Stumpf. Verletzungsintervall 8 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=8,h=18). Dichte Verteilung der Nervenfasern. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

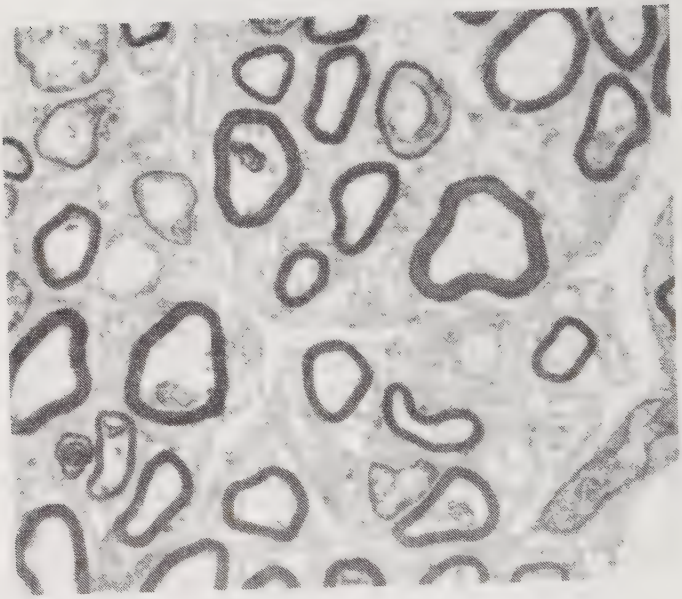


Abb. 22: Querschnitt durch das Interponat. Verletzungsintervall 8 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=8,h=18). Mittlere Verteilungsdichte der Regenerationsfasern. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

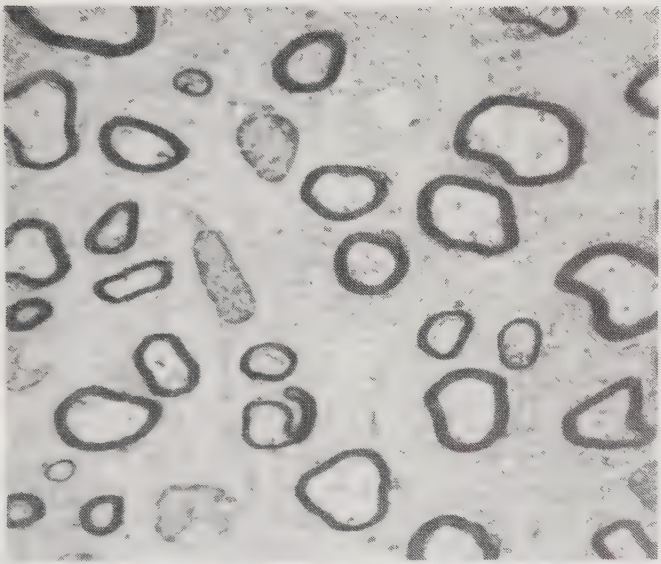


Abb. 23: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 8 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=8,h=18). Lockere Verteilung der Regenerate. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

a) Lichtmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

Der epi- und perineurale Bindegewebsanteil war in 55 % aller Fälle erhöht.

2. Räumliche Verteilung:

Im Bereich der Nahtstellen war eine starke Zunahme des Bindegewebes zu erkennen (Abb. 24).
Auch im Interponat (Abb. 25) und distal (Abb. 26) fanden wir eine ausgeprägte Bindegewebsproliferation. Im proximalen Segment war die Bindegewebsstruktur unauffällig.

3. Zeitliche Abhängigkeit:

In den Untersuchungsintervallen $t = 2$ und $t = 6$ (Rekonstruktion 2 bzw. 6 Wochen nach Trauma) fand eine nur schwache Bindegewebsproliferation statt und die Verhältnisse entsprachen nahezu denen des unverletzten Nerven.
Auffallend war die starke Bindegewebszunahme nach Primärnaht und einwöchigem Intervall zwischen Wundsetzung und Wiederherstellung. Die Befunde nach dem Zeitpunkt $t = 10$ zeigten ein umfangreiches Anwachsen des Bindegewebsanteils - weite Bindegewebsräume und ein lockeres Fasergefüge waren dafür typisch (Abb. 25,26).

b) Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

63 % aller untersuchten Präparate wiesen einen erhöhten endoneuralen Bindegewebsanteil auf.

Abb. 24: Längsschnitt durch die proximale Nahtstelle. Verletzungsintervall 5 Wochen, Heilphase 9 Wochen (t=5,h=9). Einsprossende Bindegewebskeile aus dem Epineuralraum. Auffallend die Markabbauprodukte im Nahtbereich (Pfeil). Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 16:1)

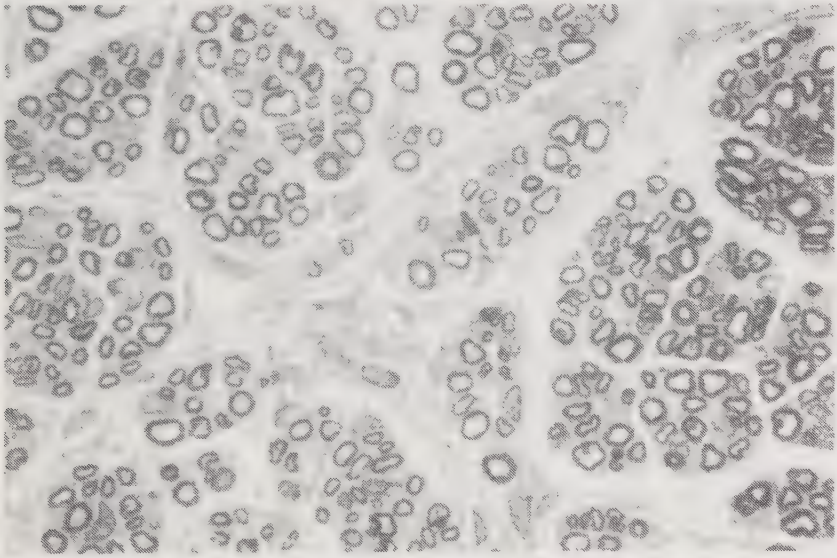


Abb. 25: Querschnitt durch das Interponat. Verletzungsintervall 24 Wochen, Heilphase 12 Wochen (t=24,h=12). Mäßige Zunahme des perineuralen Bindegewebes. Auffallend die Bündelung der Regenerate. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

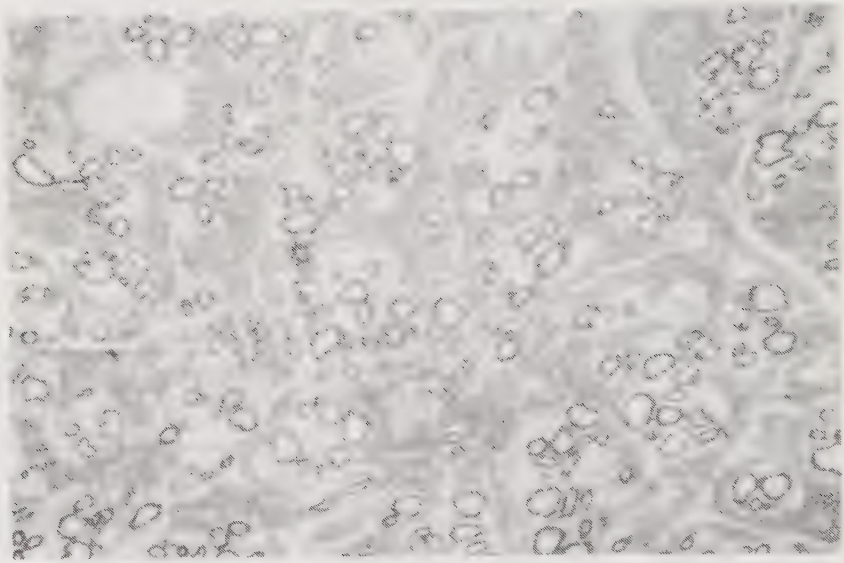


Abb. 26: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 24 Wochen, Heilphase 12 Wochen (t=24,h=12). Starke Zunahme des perineuralen Bindegewebes. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

2. Räumliche Verteilung:

Im proximalen Nervenabschnitt wurden überwiegend Verhältnisse angetroffen, wie wir sie vom unverletzten Nerven kennen. Die Bindegewebsräume im Interponat und dem distalen Segment waren meist vergrößert.
Die zunehmende Lichtung des Markfaserbestandes von proximal nach distal ging mit einer Erhöhung des endoneuralen Bindegewebsanteils einher (Abb. 21 - 23).

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Der endoneurale Bindegewebsanteil war im Interponat und im distalen Segment bis auf drei Ausnahmen über den gesamten Untersuchungszeitraum erhöht.
Diese Ausnahmen betrafen die Zeiträume drei, sieben und zehn Wochen zwischen Trauma und Rekonstruktion. In den genannten Fällen fand man schmale Bindegewebsräume mit wenig Kollagen und eine dichte Lagerung der Regenerate.
In Übereinstimmung mit den lichtmikroskopischen Ergebnissen fiel der hohe Bindegewebsanteil bei Primärnaht und nach einwöchigem Intervall auf. Ab der elften Woche nahm der Bindegewebsanteil überhand - Kollagenreichtum und eine starke Auflockerung der Regenerationsfasern charakterisierten dieses Bild (Abb. 27).

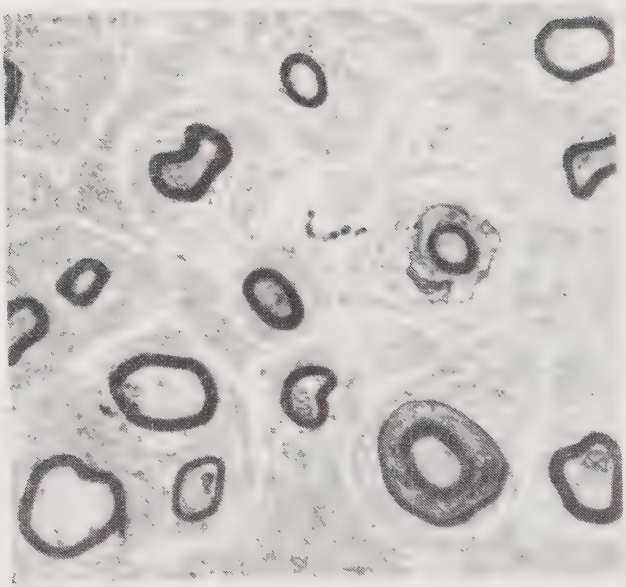


Abb. 27: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 11 Wochen, Heilphase 13 Wochen (t=11,h=13). Weite endoneurale Bindegewebsräume, lockere Verteilung der Regenerate. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

3.2.2.4. Regeneratanordnung

Drei Grundmuster sind für die Anordnung der Regenerate typisch (Schema, Seite 48):

1. Gleichförmige Anordnung

Sie entspricht den Verhältnissen im unverletzten Nerven.

2. Bündelförmige Anordnung

Perineuralzellen bilden Tunnelstrukturen, in denen Axongruppen bündelförmig ausgerichtet sind.

3. Gemischte Anordnung

Kombination aus 1. und 2.

a) Lichtmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

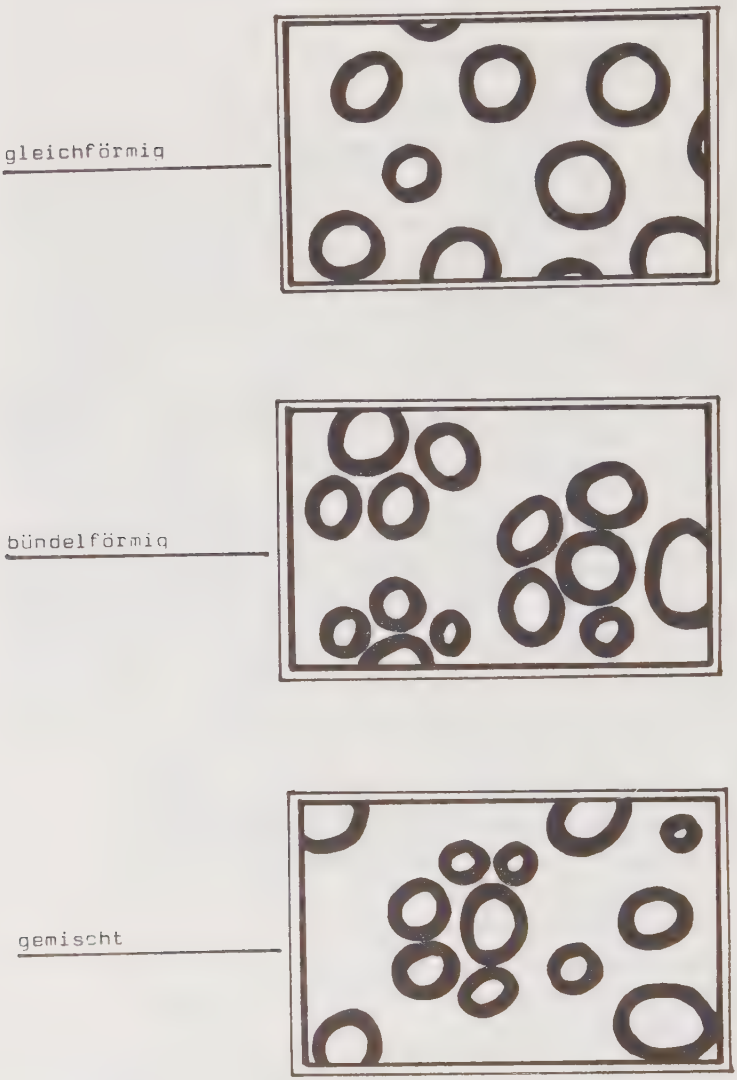
In 55 % der untersuchten Fälle waren die Regenerate gleichförmig angeordnet.

2. Räumliche Verteilung:

Die gleichförmige Regeneratanordnung dominierte in den Nervenabschnitten proximal der proximalen Nahtstelle (Abb. 28) und distal der distalen Nahtstelle (Abb. 29).
Das Interponat zeigte gleichförmige und bündelförmige Anordnung (Abb. 30) in ausgeglichenem Verhältnis.
Im Nahtbereich selbst bildeten die Axonregenerate überwiegend Bündelstrukturen. Bemerkenswert erscheint der Umstand, daß den Nahtstellen eine gewisse "Siebfunktion" zukam.

R E G E N E R A T A N O R D N U N G

- schematischer Querschnitt durch einen Nerven



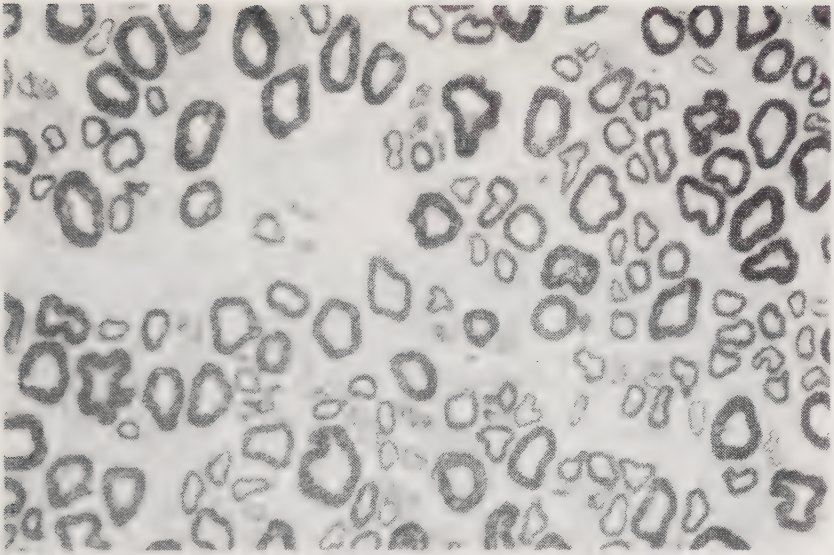


Abb. 28: Querschnitt durch den proximalen Stumpf. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Gleichförmige Anordnung der Faserregenerate. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

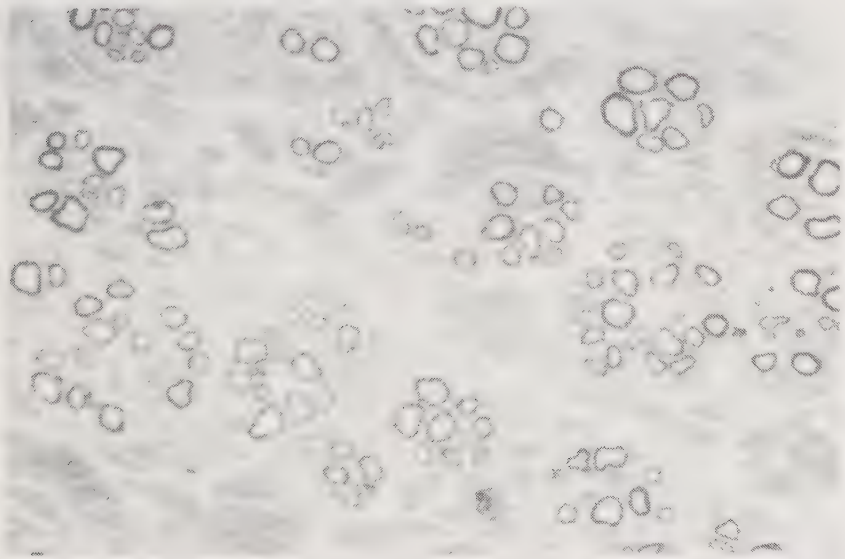


Abb. 29: Querschnitt durch das Interponat. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Bündelförmige Anordnung der Regenerate. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

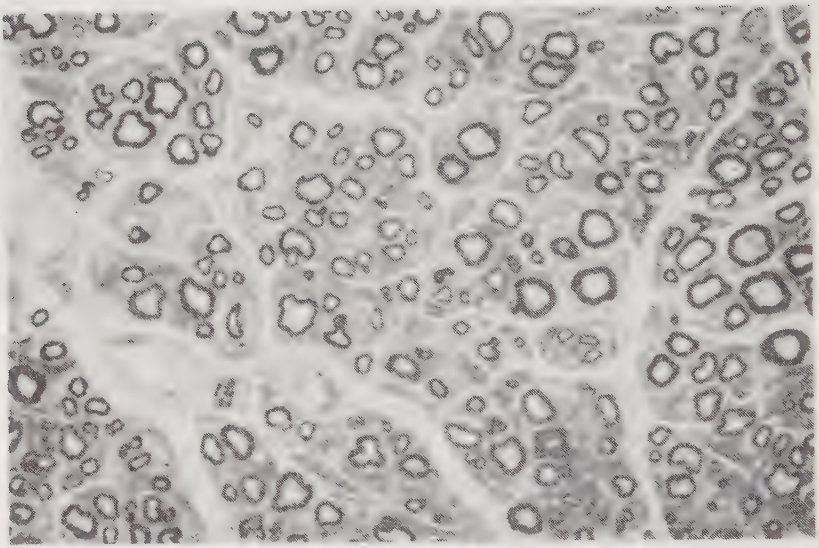


Abb. 30: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Gemischte Faseranordnung.
Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 252:1)

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Bis zu einem achtwöchigen Intervall zwischen Nervenverletzung und Wiederherstellung überwog die gleichförmig-gemischte Anordnung. Danach verzeichneten wir eine starke Abnahme des Anteils mit gleichförmiger Anordnung.
Zum Zeitpunkt t = 16 (16 Wochen zwischen Trauma und Rekonstruktion) erreichte dieser den Wert 0.
Seit dem Zeitpunkt t = 6 (Rekonstruktion 6 Wochen nach Wundsetzung) erkannten wir ein Anwachsen des gemischt-bündelförmigen Anteils.
Nach sechzehnwöchigem Intervall dominierte die Bündelformation eindeutig.

b) Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 72 % der elektronenoptisch untersuchten Fälle fanden wir eine gleichförmige Anordnung der Regenerate.

2. Räumliche Verteilung:

Proximal ordneten sich die Regenerate nahezu ausschließlich gleichförmig an (Abb. 31).
Im Interponat erreichte die gemischte Anordnung ihren Höchstwert (Abb. 32).
Das distale Segment zeigte die größte Variationsbreite. Sowohl gleichförmige als auch bündelförmige (Abb. 33) und gemischte Regeneratverteilungen waren zu beobachten.

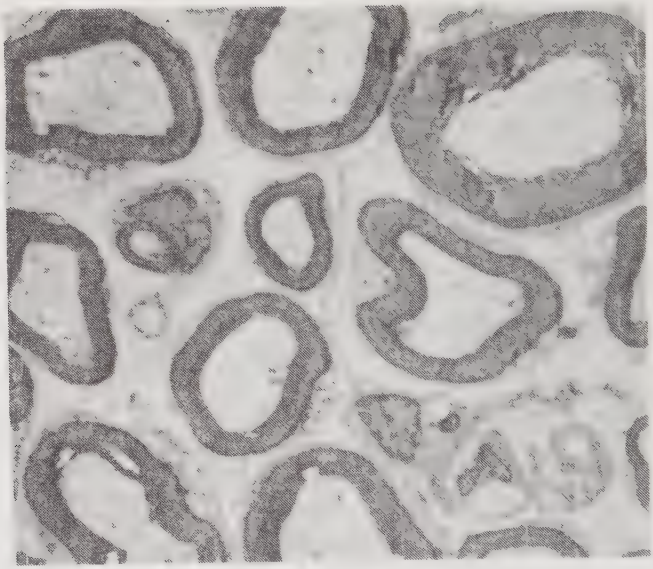


Abb. 31: Querschnitt durch den proximalen Stumpf. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Gleichförmige Anordnung der Axone. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

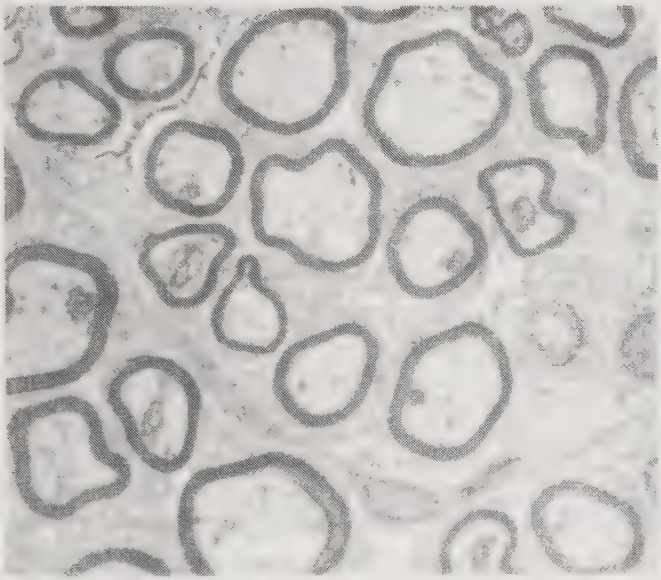


Abb. 32: Querschnitt durch das Interponat. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Gemischte Anordnung der Regenerate. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

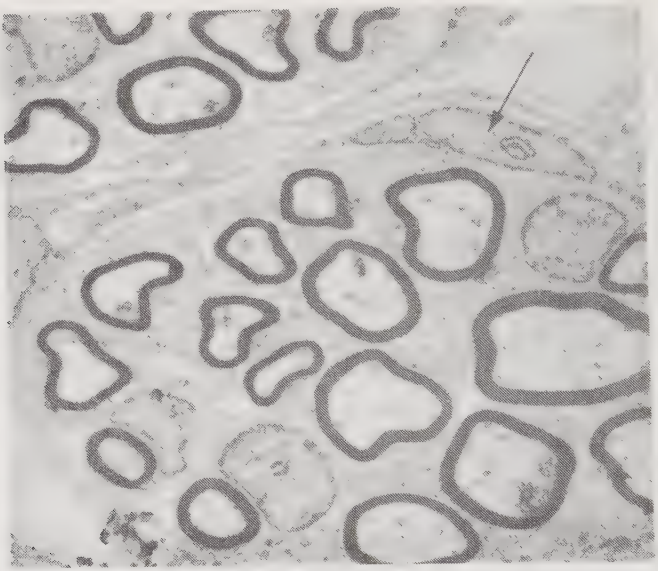


Abb. 33: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Tunnelstrukturenbildende Perineuralzellen (Pfeil) bewirken eine Bündelung der Axonregenerate

3.) Zeitliche Abhängigkeit:

Der elektronenoptische Befund bestätigte die lichtmikroskopischen Ergebnisse.
Es bleibt festzustellen, daß bei frühen Rekonstruktionszeitpunkten eine überwiegend gleichförmige Faserlagerung zustande kam , während bei wachsender Dauer zwischen Wundsetzung und Wiederherstellung die Tendenz zur Axonbündelung stieg.

3.2.2.5. Myelinabbauprodukte

a) Lichtmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 64 % der Fälle waren keine oder nur wenige Markabbauprodukte lichtmikroskopisch nachweisbar.

2. Räumliche Verteilung:

Die meisten Markscheidenzerfallsprodukte traten im Bereich der Nahtstellen (Abb. 34) auf, gefolgt vom Interponat.
Proximal und distal gelang ihr Nachweis nur in wenigen Fällen.

3. Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Rekonstruktion und Fixierung (h):

Bis zu einem Zeitraum von elf Wochen zwischen Wiederherstellung und Fixierung (h = 11) ließen sich bei 50 % der untersuchten Fälle zahlreiche Myelinabbauprodukte nachweisen. Mit Vergrößerung dieser Zeitspanne sank die Zahl der Abbauprodukte deutlich.

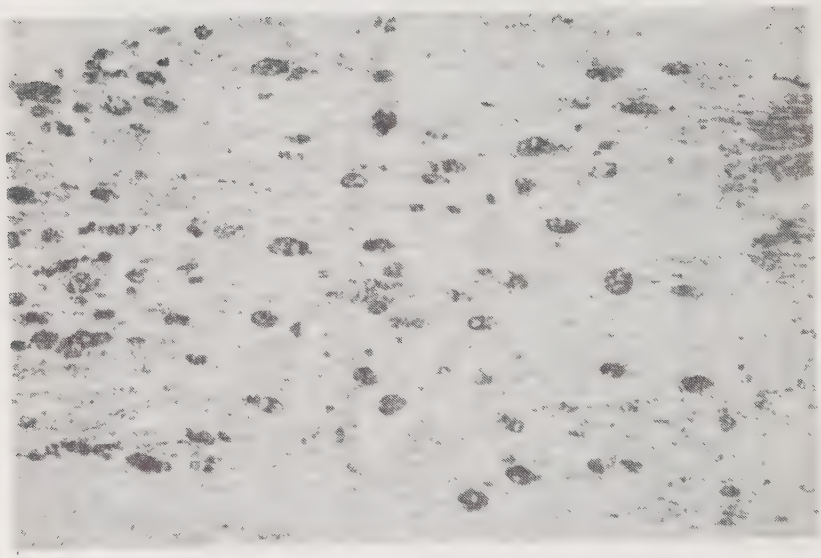


Abb. 34: Längsschnitt durch die proximale Nahtstelle. Verletzungsintervall 5 Wochen, Heilphase 9 Wochen (t=5,h=9). Verstärkter Myelinabbau im Nahtbereich. Lichtmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 40:1)

b) Elektronenmikroskopische Befunde

Markabbauprodukte konnten in 12 % der elektronenmikroskopisch untersuchten Fälle nachgewiesen werden (Abb. 35).
Lediglich 5 % der Präparate enthielten Myelophagen.
Das Vorkommen der Markabbauprodukte sowie der Myelophagen beschränkte sich auf das distale Segment.

3.2.2.6. Aberrierende Fasern

Im Rahmen der Untersuchungen achteten wir auf das Vorkommen aberrierender Nervenfasern. Uns interessierte vor allem ob und wo aberrierende Fasern auftreten.
Der Nachweis gelang bei 23 Versuchstieren. Dabei traten

37 % der Fasern im distalen Nahtbereich,
30 % im proximalen Nahtbereich,
23 % im Interponat,
10 % distal der distalen Nahtstelle und
0 % proximal der proximalen Nahtstelle auf.

Ganz eindeutig bildete der Bereich der Nahtstellen den Hauptausgangspunkt für Faseraberrationen (Abb. 36).

3.2.2.7. Bemarkung

- Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

Der Vergleich mit einem unverletzten Nerven zeigte, daß in 75 % der Fälle eine Unterbemarkung der Regenerationsfasern vorlag.

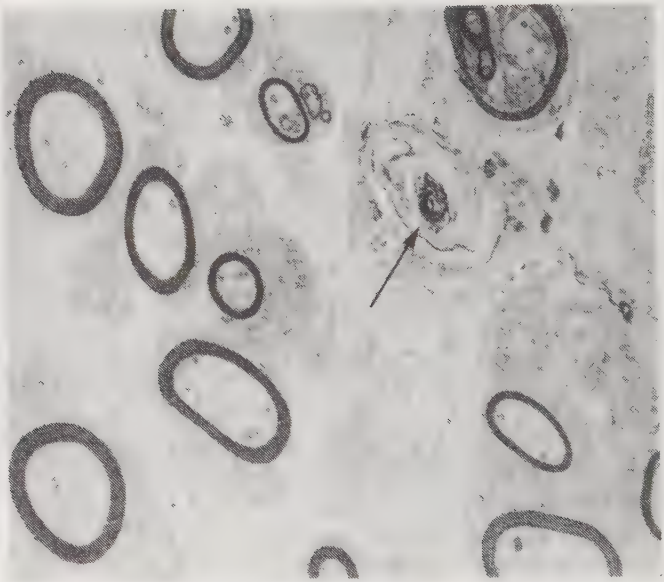


Abb. 35: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 1 Woche. Heilphase 8 Wochen (t=1.h=8). Myelinabbauprodukte (Pfeil). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

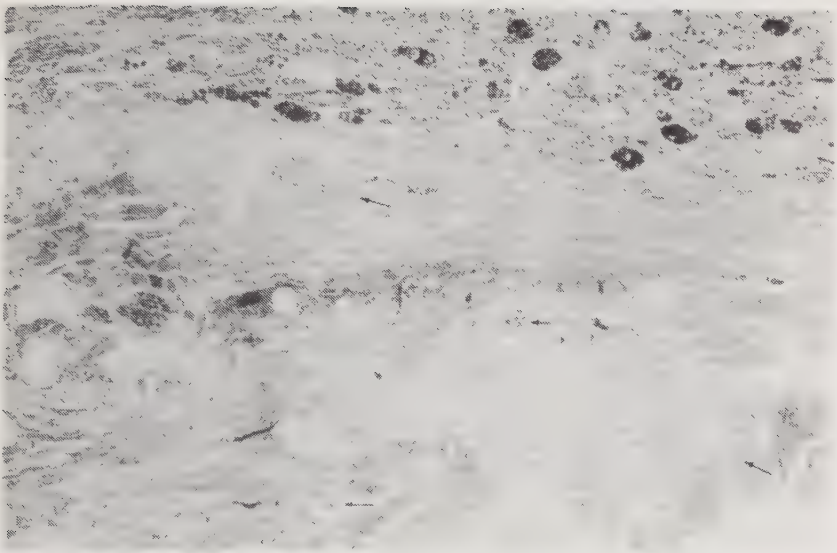


Abb. 36: Längsschnitt durch die proximale Nahtstelle. Verletzungsintervall 5 Wochen, Heilphase 9 Wochen (t=5,h=9). Aberrierende Fasern (Pfeil) im Nahtbereich durchbrechen den Epineuralschlauch

2. Räumliche Verteilung:

Im proximalen Nervenabschnitt herrschte ein gegenüber dem gesunden Nerven unauffälliger Bemarkungsgrad vor (Abb. 37).
Die markhaltigen Axone des Interponats und der distalen Segmente erreichten diesen Myelinisierungsgrad nicht (Abb. 38), obwohl die Markreifungsprozesse weitestgehend abgeschlossen waren (s. Myelinisierung).

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Das Spektrum der Hypomyelinisierung bot eine große Variationsbreite, eine zeitliche Abhängigkeit konnte jedoch nicht festgestellt werden.
Größeren Aufschluß erwarten wir von morphometrischen Vermessungen, die im Rahmen dieser Untersuchungsreihe durchgeführt wurden (SCHÖN,'85).

3.2.2.8. Myelinisierung

- Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 85 % der Fälle war die Markscheidenbildung abgeschlossen.

2. Räumliche Verteilung:

Die Myelinisierungsvorgänge waren in allen Untersuchungssegmenten weitgehend beendet. Von proximal nach distal erkannten wir dennoch ein leichtes Gefälle im Reifegrad der Markscheiden. Das bedeutet, daß im distalen Nervenabschnitt der Anteil der Präparate mit nicht oder fast abgeschlossener Markreifung am größten war (insgesamt 30 %).

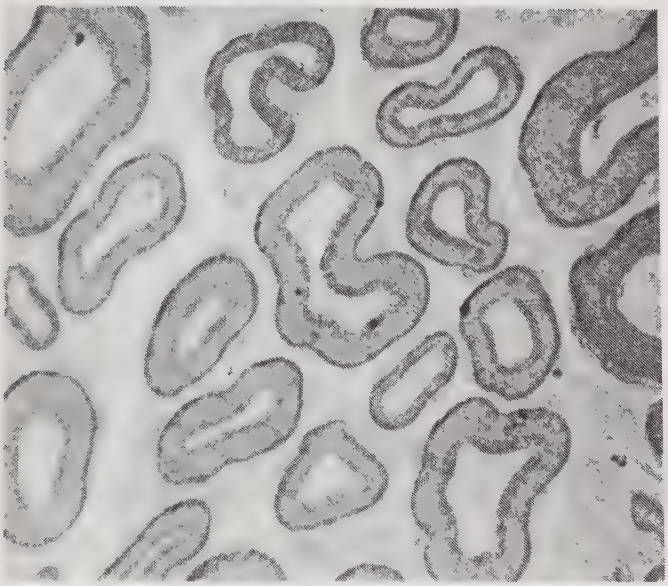


Abb. 37: Querschnitt durch den proximalen Stumpf. Verletzungsintervall 6 Wochen, Heilphase 11 Wochen (t=6,h=11). Auffallend der bimodale Charakter der Nervenfasern: neben große, dick bemarkte Fasern treten kleine, dünner bemarkte Axone. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

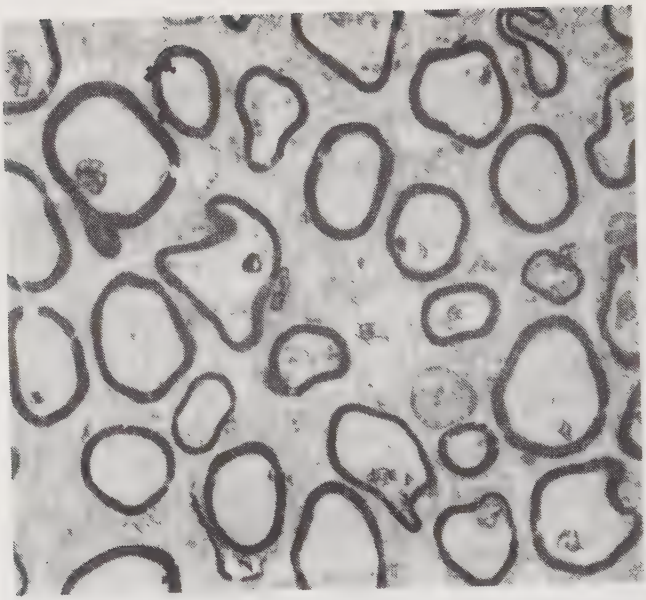


Abb. 38: Querschnitt durch das Interponat. Verletzungsintervall 6 Wochen, Heilphase 11 Wochen (t=6,h=11). Das Faserspektrum erscheint unimodal. Markscheiden geringer Dicke bei großen und kleinen Fasern beherrschen das Bild. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Eine starke Häufung von Regeneraten mit nicht abgeschlossener Markscheidenbildung fiel bei Primärnaht und nach einwöchigem Intervall zwischen Wundsetzung und Wiederherstellung (Abb. 39) auf. Entsprechende, weniger ausgeprägte Befunde waren nach fünfwöchiger und sechsmonatiger Durchtrennungsphase zu erkennen.
Alle anderen Präparate zeigten Axone nach Abschluß der regenerativen Markscheidenbildung.

3.2.2.9. Marklose Fasern

In Relation zum unverletzten Nerven untersuchten wir, ob mehr, gleichviele oder weniger marklose Axone im Regeneratbereich vorzufinden waren.

- Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 48 % der Fälle zeigte sich eine normale Verteilung markloser Fasern.

2. Räumliche Verteilung:

Im Interponat fanden wir die größten Abweichungen vom Normalzustand - in 64 % der Fälle erschien die Zahl der marklosen Nervenfasern erhöht, in 26 % erniedrigt, der Rest zeigte eine normale Verteilung.
Die Verhältnisse im proximalen Segment entsprachen weitgehend denen des unverletzten Nerven. Distal hielten sich die Fälle mit normaler Verteilung und diejenigen mit erhöhtem Anteil markloser Fasern nahezu die Waage.

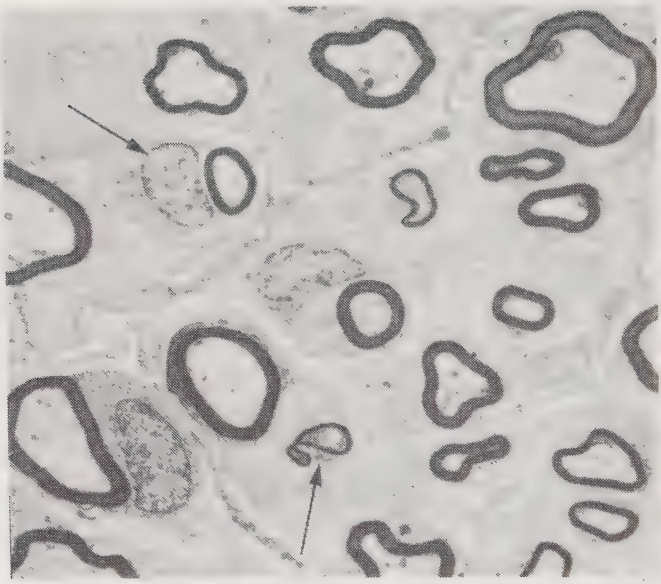


Abb. 39: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 1 Woche, Heilphase 16 Wochen (t=1,h=16). Myelinisierungsvorgänge teilweise abgeschlossen, teilweise noch im Gang (Pfeil). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Nach Primärnaht und fünfwöchigem Intervall zwischen Trauma und Rekonstruktion konnten beinahe normale Verhältnisse beobachtet werden. Eine ausgeprägte Reduktion der Faserzahl zeigte sich im Zeitraum t = 2 (zwei Wochen zwischen Wundsetzung und Wiederherstellung).
Der Anteil der Präparate mit auffallend vielen marklosen Axonen nahm bis zur sechsten Untersuchungswoche (t = 6) zu und fiel in der Folge wieder ab. Bemerkenswert war die starke Durchsetzung des Interponats mit marklosen Fasern zu allen Untersuchungszeitpunkten.

3.2.2.10. Schwannsche Zellen

Die Beobachtungen zeigten, daß neben den normalen Schwannschen Zellen - Zellen mit reduzierter zellulärer Aktivität, wie sie im gesunden Nerven angetroffen werden - äußerst aktive Zellen, sogenannte "reaktive" Schwannsche Zellen vorkamen (Abb. 40).
Unsere Untersuchungen sollten prüfen, welche räumlichen und zeitlichen Gesetzmäßigkeiten für das Auftreten dieser Zellen gelten.

- Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 30 % der untersuchten Fälle konnten reaktive Schwannsche Zellen festgestellt werden.

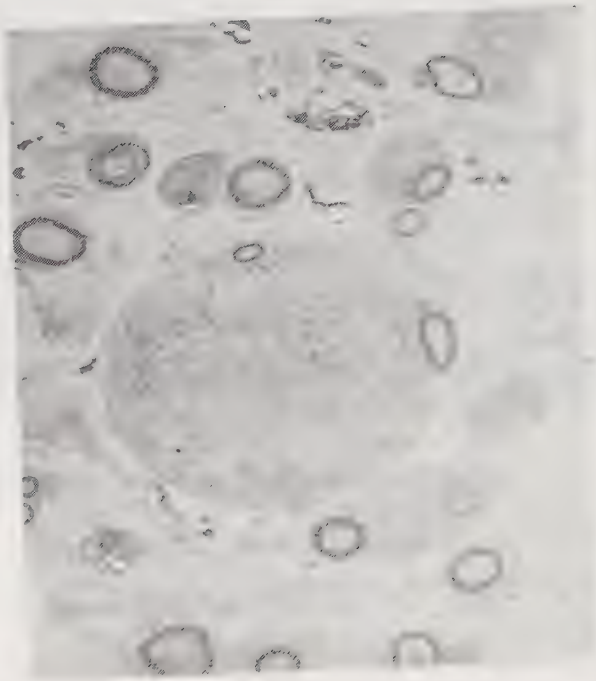


Abb. 40: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 1 Woche, Heilphase 8 Wochen (t=1,h=8). Reaktive Schwannsche Zelle. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

2. Räumliche Verteilung:

Die Häufigkeit reaktiver Schwannscher Zellen stieg von proximal nach distal. Proximal und im Interponat konnten sie nur in einer von dreizehn Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden. Distal lautete das Verhältnis immerhin acht zu dreizehn.

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Nach den Zeitintervallen t = 3, 7, 10, 11 und 24 (3,7,10,11 und 24 Wochen zwischen Trauma und Rekonstruktion) konnte keine Aktivitätszunahme bei Schwannschen Zellen beobachtet werden. In allen anderen Untersuchungszeiträumen fanden wir reaktive Schwannsche Zellen.
Bemerkenswert erschien die zeitliche Wechselbeziehung zwischen Schwannzellaktivität und erhöhtem endoneuralen Bindegewebsanteil. Erreichten die Schwannschen Zellen ein Reaktivitätsmaximum, so war gleichzeitig der Bindegewebsanteil erhöht. In den Fällen, in denen wir keine reaktiven Schwannschen Zellen nachweisen konnten, zeigte der endoneurale Bindegewebsanteil eine deutliche Annäherung an Verhältnisse, wie sie im gesunden Nerven angetroffen werden. Ein Zusammenhang zwischen Schwannzellaktivität, Regenerationszeit und Transplantatlänge war nicht erkennbar.

3.2.2.11. Fibrozyten

Dem Zusammenhang zwischen Bindegewebsanteil und Fibrozytenzahl widmeten wir besonderes Interesse.

- Elektronenmikroskopische Befunde

1. Allgemein:

In 83 % der Fälle fanden wir eine normale Verteilung der Fibrozyten, in 12 % eine Vermehrung.

2. Räumliche Verteilung:

In allen Untersuchungssegmenten überwog die normale Fibrozytenverteilung.
Fälle mit ausgesprochen geringer Fibrozytenzahl wurden proximal und im Interponat beobachtet.
Im distalen Abschnitt war der Anteil der Untersuchungsergebnisse mit erhöhter Fibrozytenzahl am größten (Abb. 41).

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Eine Vermehrung der Fibrozyten zeigte sich nur in den Untersuchungsintervallen $t = 0$ und $t = 1$ (Primärnaht bzw. Rekonstruktion eine Woche nach Wundsetzung).
Bei allen anderen Präparaten war keine deutliche Abweichung von den Verhältnissen im unverletzten Nerven festzustellen.
Eine klare Verbindung zwischen Bindegewebsanteil und Fibrozytenzahl konnte nicht nachgewiesen werden.

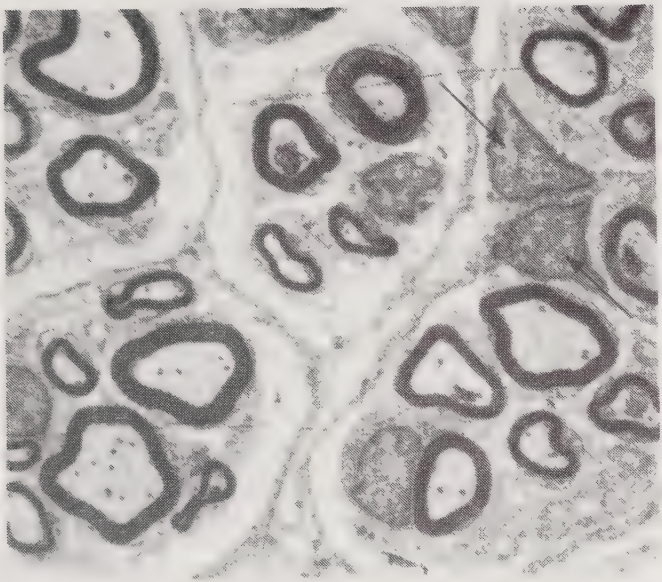


Abb. 41: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 10 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=10,h=18). Fibrozyten (Pfeil) bilden als Perineuralzellen Tunnelstrukturen, in denen die Axonregenerate bündelförmig ausgerichtet sind. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

3.2.2.12. Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse

1. Allgemein:

In keinem der untersuchten Fälle konnte die Regenerat: morphologische Ergebnisse schaffen, die dem histologischen Vergleich mit einem unverletzten, gesunden Nerven stand hielten.

2. Räumliche Verteilung:

Das feingewebige Bild der Faserregenerate zeigte eine deutliche, strukturelle Abstufung von proximal nach distal.
In den proximalen Nervensegmenten herrschten weitgehend normale Verhältnisse. Die morphologischen Veränderungen im Bereich des Interponats und der distalen Nervenabschnitte wurden durch

1) - erweiterte Bindegewebsräume mit Kollagenanreicherung,

2) - Auflockerung der Regenerationsfasern,

3) - Häufung der Fälle mit erhöhter Fibrozytenzahl,

4) - Zunahme der Unterbemarkung der Präparate,

5) - Abnahme des Reifegrades der Markscheiden,

6) - gesteigertes Vorkommen "reaktiver" Schwannscher Zellen

gekennzeichnet.

3. Zeitliche Abhängigkeit:

Die Versuche zeigten, daß bei zunehmender Zeitdauer zwischen Trauma und Rekonstruktion eine Verschlechterung der Regenerationsergebnisse eintrat.
Merkmale dafür waren

1) - ein wachsender Bindegewebsanteil,

2) - die zunehmende Auflockerung des Fasergefüges,

3) - der Wechsel von gleichförmiger zu bündelförmiger Regeneratanordnung.

Zunächst erschienen diese Veränderungen wenig ausgeprägt. Die Resultate wurden jedoch nach einer gewissen Schwellenzeit auffallend schlechter. In unserer Studie führte die Transplantation autologer Nerveninterponate noch acht Wochen nach der Wundsetzung zu morphologisch befriedigenden Regenerationsergebnissen.
Wiederherstellungen zu einem späteren Zeitpunkt ließen im histologischen Befund einen starken Zerfall der normalen Nervenstruktur erkennen.

Die transmissionselektronenmikroskopischen Befunde des distalen Nervenstumpfes nach Transplantatinterposition verdeutlichten diese Veränderungen in eindrucksvoller Weise.

1) Primäre Nervnaht (t=0, h=15) (Abb. 42)

Erkennbar wurde eine ausgeprägte Auflockerung des Fasergefüges. Der endoneurale Bindegewebsanteil war erhöht. Fibrozyten traten vermehrt auf. Als Perineuralzellen bildeten sie Tunnelstrukturen für Nervenzellfortsätze. Dadurch trat neben der gewohnten gleichförmigen Regeneratanordnung eine Bündelung von Nervenfasern in Erscheinung. Die Markreifung war teilweise noch im Gang. Die Unterbemarkung der Regenerate gehörte zu den Auffälligkeiten.

2) Nervenrekonstruktion drei Wochen nach der Wundsetzung (t=3, h=6) (Abb. 43)

Eine Annäherung der Untersuchungsgrößen an Verhältnisse wie im unverletzten Nerven fand statt. Die Myelinisierung war abgeschlossen. Bemerkenswert die großen Axondurchmesser und die dicken Markscheiden. Marklose Fasern waren gut vertreten.

3) Nervenrekonstruktion fünf Wochen nach der Wundsetzung (t=5, h=12) (Abb. 44)

Die Veränderungen erschienen ausgeprägter, d.h., die Diskrepanz zwischen dem gesunden Nerven und den Regeneraten wurde deutlicher.
Auffallend war das Vorkommen von Schwannschen Zellen mit großem Fortsatzreichtum bei gleichzeitigem Vorhandensein markloser Einzelfasern, sowie das weite Spektrum der Bemarkung.

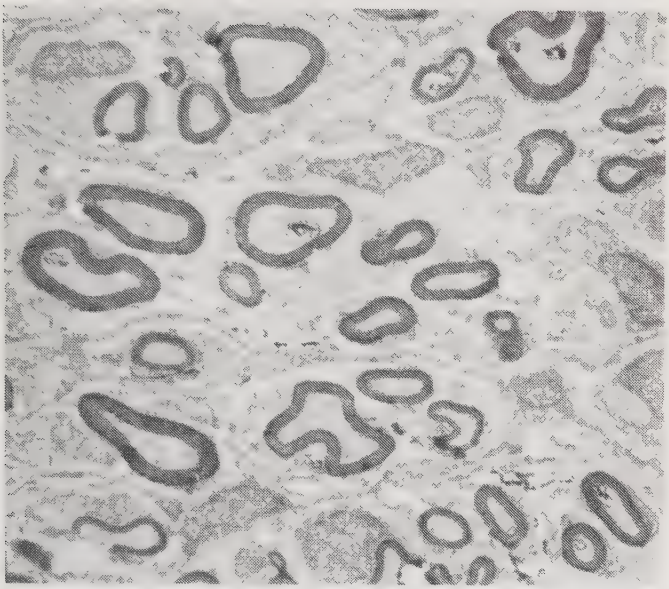


Abb. 42: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Primärnaht, Heilphase 15 Wochen (t=0,h=15). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

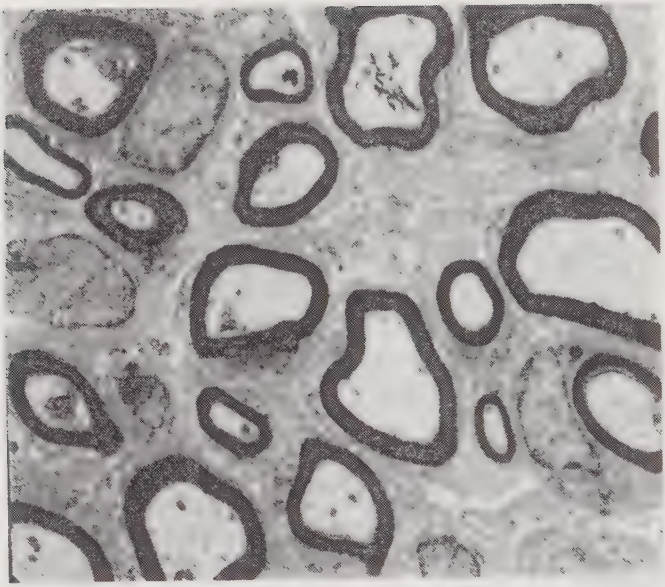


Abb. 43: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 3 Wochen, Heilphase 8 Wochen (t=3,h=8). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

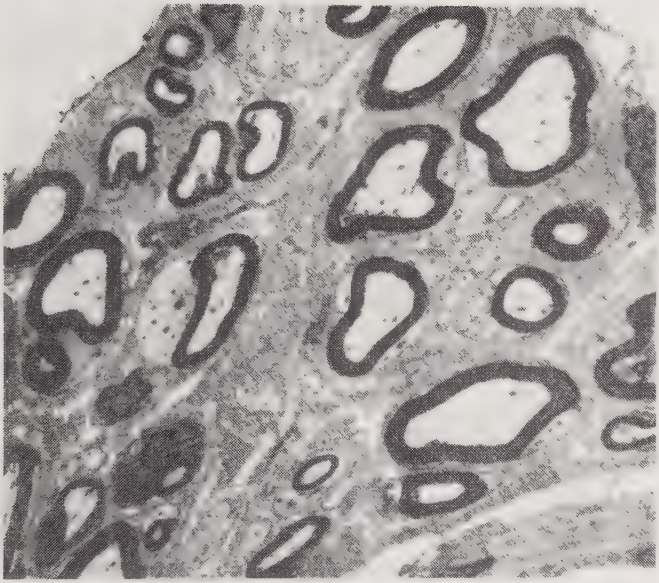


Abb. 44: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 5 Wochen, Heilphase 9 Wochen (t=5,h=9). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

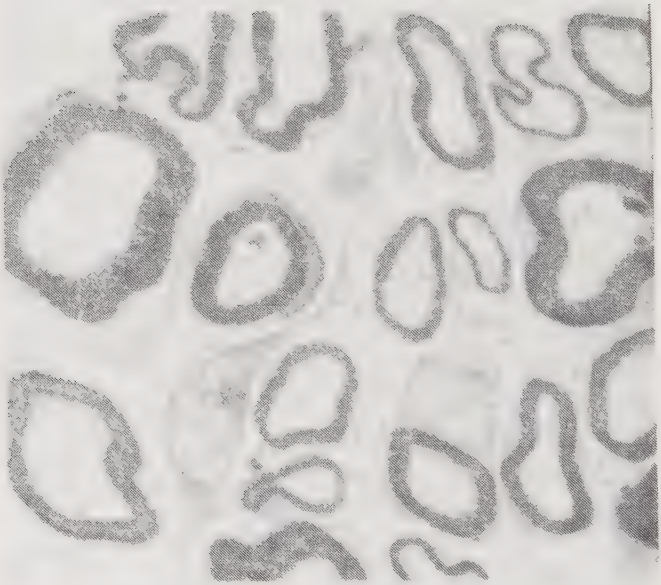


Abb. 45: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 7 Wochen, Heilphase 14 Wochen (t=7,h=14). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

4) Nervenrekonstruktion sieben Wochen nach der Wundsetzung (t=7, h=14)(Abb. 45)

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsgruppe waren erstaunlich gut.
Der Anteil des endoneuralen Bindegewebes entsprach normalen Verhältnissen. Die Myelinisierung war beendet. Die Schwannschen Zellen zeigten keine gesteigerte Aktivität. Die Regenerate lagen in gleichförmiger Anordnung dicht beisammen, ohne jedoch vollständig die Struktur des unverletzten Nerven zu erreichen.

5) Nervenrekonstruktion zehn Wochen nach der Wundsetzung (t=10, h=18) (Abb. 46)

Lockere Verteilung der Regenerate. Die Tendenz zu einer verstärkten Bündelung der Axone wurde durch das zahlreiche Vorkommen tunnelstrukturenbildender Perineuralzellen angedeutet.
Die Markreifung war beendet. Auffallend dünne Markscheiden bestimmten das Bild.

6) Nervenrekonstruktion vierundzwanzig Wochen nach der Wundsetzung (t=24, h=12) (Abb. 47)

Die Untersuchungsresultate zeigten eine deutliche Lichtung des Markfaserbestandes. Zwischen einzelnen Regeneratbündeln erstreckten sich weite Bindegewebsräume. Axone mit kleinen Durchmessern und dünnen Markscheiden vervollständigten den Eindruck.
Marklose Fasern wurden im distalen Segment kaum angetroffen.
Im Vergleich mit dem gesunden Nerven erkannte man jetzt den starken Zerfall der normalen Struktur.

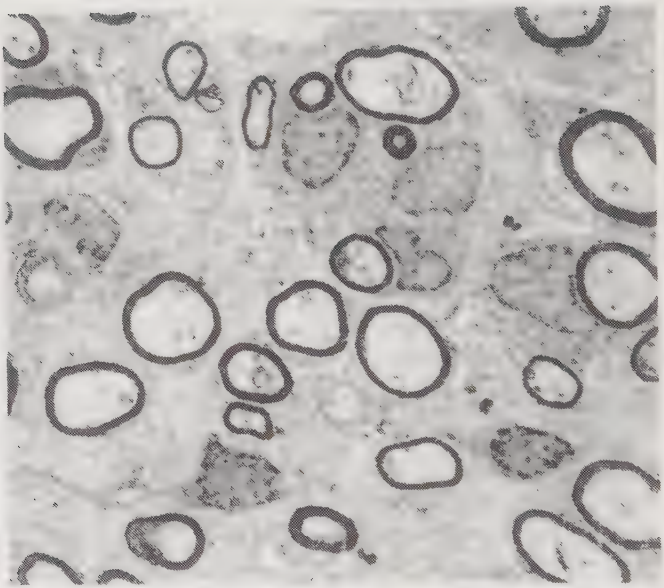


Abb. 46: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 10 Wochen, Heilphase 18 Wochen (t=10,h=18). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

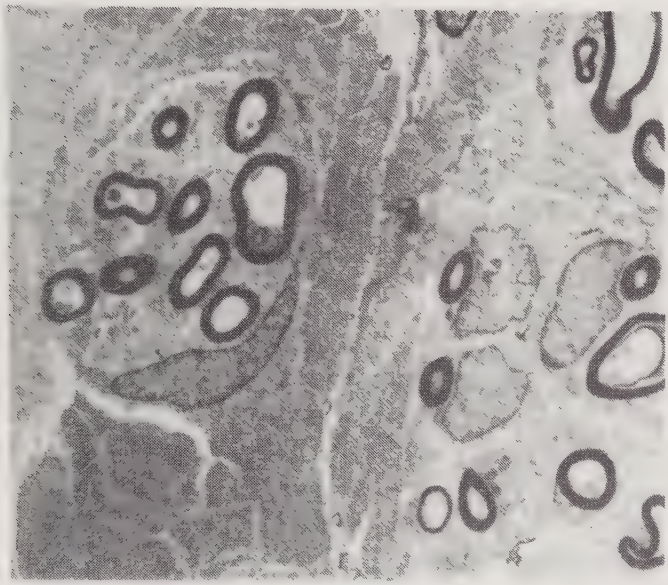


Abb. 47: Querschnitt durch den distalen Stumpf. Verletzungsintervall 24 Wochen, Heilphase 12 Wochen (t=24,h=12). Elektronenmikroskopische Aufnahme (Vergrößerung 4000:1)

4. DISKUSSION

Die Anwendung mikrochirurgischer Methoden zur Wiederherstellung durchtrennter Nerven, wie sie von zahlreichen Autoren (MILLESI 1972, GRONERT und Mitarbeiter 1979, BARSEKOW und HAUSAMEN 1980) angegeben wird, führte auch in der vorliegenden Studie zu befriedigenden Resultaten. Unsere Versuchsergebnisse zeigten, daß bei Verwendung autologer Nerveninterponate und spannungsfreier Vereinigung der Stumpfenden stets eine Axonregeneration stattfand.
Die histologischen Befunde machten jedoch deutlich, daß eine restitutio ad integrum im Bereich der Feinstruktur des Nerven nur in den seltensten Fällen erreicht werden kann. Die Länge des Interponats stand dabei in keiner sicher nachweisbaren Abhängigkeit mit den beobachteten Veränderungen, wie wir in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (HAUSAMEN, 1976) feststellen konnten.
Der zeitliche Abstand zwischen Trauma und Rekonstruktion hingegen nahm deutlichen Einfluß auf das Regenerationsergebnis.
Außerdem wiesen die im Regenerationsbereich liegenden Nervensegmente nach der Regeneration unterschiedliche strukturelle Veränderungen auf.

a) Morphologische Veränderungen im Regenerationsbereich

Die morphologischen Veränderungen im Regenerationsbereich sind in ihrer Ausprägung ein Kriterium für eine gute oder mißlungene Wiederherstellung. Jeder dieser Veränderungen werden bindegewebige Einflüsse zugeschrieben.

WOLBURG kommt in seiner Untersuchung (1981) zum Schluß, daß markhaltige Axonregenerate normalerweise nicht den Bemarkungsgrad der gesunden Nervenfaser erreichen. HOLMES, SAUNDERS und YOUNG (1942) erklären dies mit der Einschnürung der Regenerate durch endoneurale Fibrose im distalen Nervensegment.

NATHANIEL und PEASE (1963) weisen auf den Zusammenhang zwischen erhöhtem Bindegewebsanteil und dem vermehrten Auftreten "reaktiver" Schwannscher Zellen hin. Die Anreicherung kollagenen Bindegewebes, produziert von nicht in Anspruch genommenen Schwannschen Zellen, wird als Möglichkeit erwogen.

Auswirkungen zunehmender Bindegewebsproliferation sehen wir in der Regeneratanordnung.
Wie WECHSLER und HAGER 1961 zeigen konnten, dringen Axonregenerate nach 24 Stunden als Solitärsprosse oder dicht gebündelte Axonregenerate vor, ohne Beziehung zu Schwannschen Zellen. Erst nach drei bis vier Tagen nehmen proliferierte Schwannsche Zellen Verbindung zur Peripherie der Axonbündel auf. In der Folgezeit dringen sie mit ihren Fortsätzen zwischen die einzelnen Axone und separieren diese.
Folgende Ursachen könnten unserer Beobachtung, daß die Nahtstellen vorwiegend bündelförmig durchsetzt wurden und daß bei langen Durchtrennungsphasen auch distal in zunehmendem Maße Bündelformation zu erkennen war, zugrunde liegen:

erstens - in Bereichen mit starker Bindegewebsproliferation oder in Abschnitten mit ausgeprägter Fibrosierung gelingt die Separierung der ursprünglich gebündelten Axonregenerate nicht,

zweitens - Axonbündel scheinen Aussprossungshindernisse erfolgreich zu bewältigen, indem sie diese entweder keilartig durchbrechen oder durch aberrierende Faserbündel umgehen. Handelt es sich nur um eine umschriebene Engstelle und gelingt zahlreichen Bündeln der Durchbruch, wird im Anschluß die Bündelformation zugunsten der normalen, gleichförmigen Anordnung wieder aufgegeben. Bleibt das Hindernis bestehen, wie dies bei Fibrosierung des distalen Stumpfes nach langen Durchtrennungsphasen der Fall ist, wird die Bündelformation bewahrt, um möglichst vielen Axonen das Erreichen des Endorgans zu gewährleisten.

Die Gleichmäßigkeit der Strukturveränderungen von proximal nach distal sowie die Regeneratanordnung in den einzelnen Untersuchungssegmenten unterstreichen, daß autologe Nerventransplantate ein vorzügliches Regeneratlager bilden.
Die Regenerationsvorgänge dort lassen histologisch keine Unterschiede zu denen im distalen Stumpf erkennen.
Eine Schlüsselrolle kommt den Nahtstellen zu. Sie versehen eine Art "Siebfunktion" für aussprossende Axone und beeinflussen damit die Verhältnisse in den nachfolgenden Nervenabschnitten am nachdrücklichsten.

Einige Untersuchungen (z.B. HAUSAMEN '76) konnten jedoch eindrucksvoll darstellen, daß, trotz der Doppelbelastung durch zwei Verbindungsstellen, spannungsfreie, autologe Nerveninterponate der einfachen End-zu-End-Vereinigung überlegen sind.

b) Abhängigkeit der Regenerationsergebnisse vom zeitlichen Intervall zwischen Trauma und Rekonstruktion

Die Ansicht einiger Autoren (BORA, 1976; GRONERT und Mitarbeiter, 1980), daß die Sofortrekonstruktion nach Nervendurchtrennung zu den besten Ergebnissen führe, hat sich in dieser Untersuchung nicht eindeutig bestätigt. Vergleichbar gute Resultate beobachteten wir bei Wiederherstellung drei und sieben Wochen nach Wundsetzung.
Klinische Untersuchungen von MILLESI (1975) unterstreichen diese Beobachtung. Danach könne ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis und dem Zeitintervall nicht festgestellt werden, sofern innerhalb des ersten halben Jahres post laesionem operiert werde. Erst nach Ablauf von sechs Monaten sei die Aussicht auf ein gutes funktionelles Resultat schlechter.
Der ausgeprägten Schwannzellproliferation zwei bis drei Wochen nach Durchtrennung wird die günstige Voraussetzung für eine Rekonstruktion zu diesem Zeitpunkt zugeschrieben (MUMMENTHALER, 1968; MILLESI, 1972).

Eine wissenschaftliche Erklärung für das Zustandekommen guter Rekonstruktionsergebnisse nach siebenwöchiger Durchtrennungsphase und später steht noch aus. Unsere klinischen Erfahrungen weisen jedoch darauf hin, daß gute Wiederherstellungsergebnisse sich nur einstellen, solange die einzelnen Nervenstrukturen im Operationssitus unterscheidbar sind und eine saubere Präparation für die perineurale, interfaszikuläre Naht möglich ist. Bis zu vier Wochen nach der Wundsetzung erachteten wir die makroskopischen Verhältnisse im Bereich des N. alveolaris inferior als gut, zwischen vier und acht Wochen als ausreichend und danach als schlecht.

Beachtenswert in diesem Zusammenhang scheint uns die Aussage von NULSEN und KLINE (1973).
Der wahre limitierende Faktor für eine Nervenrekonstruktion liege nicht in der regenerativen Potenz des betroffenen Nervengewebes, sondern in den degenerativen Veränderungen der Endorgane. Ein wissenschaftlich interessanter Nebenbefund ist die Tatsache, daß die Anzahl der marklosen Fasern bis zu einem Zeitintervall von sechs Wochen zwischen Trauma und Rekonstruktion zunimmt und danach wieder abfällt.
Ob die marklosen Fasern eine geringere Regenerationsfähigkeit besitzen als markhaltige Fasern ist ungewiß. Eine Erklärung hierfür konnte bislang nicht gefunden werden.

Unsere Untersuchungen deuten an, daß trotz intensiver Forschungen auf dem Gebiet der Mikronervchirurgie zahlreiche, wichtige Fragen unbeantwortet bleiben.
Bei der Tragweite möglicher Eingriffe für das Wohlbefinden des Patienten, sollten wir diesem Bereich auch in Zukunft eine verstärkte Aufmerksamkeit widmen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Länge eines Transplantates sowie der zeitliche Abstand zwischen Trauma und Transplantation einen Einfluß auf die Regenerationsvorgänge im Nerven besitzen, wurden an 41 Bastardkaninchen am Nervus alveolaris inferior Transplantationen von der Gegenseite vorgenommen.
Dabei variierten wir die zeitlichen Intervalle zwischen Verletzung und Wiederherstellung und die Länge der Transplantate.

Die licht- und transmissionselektronenmikroskopischen Befunde zeigten, daß die Länge der verwandten Interponate keinen nachweisbaren Einfluß auf das Regenerationsgeschehen besitzt, daß jedoch mit zunehmendem zeitlichen Intervall zwischen Trauma und Rekonstruktion der epi-, peri- und endoneurale Bindegewebsanteil wächst, das Nervenfasergefüge einer zunehmenden Auflockerung unterliegt, ein Wechsel von gleichförmiger zu bündelförmiger Regeneratanordnung stattfindet, zunehmend hypomyelinisierte, markhaltige Axonregenerate auftreten und die Anzahl der marklosen Fasern im distalen Nervenstumpf abnimmt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

BARSEKOW, F., HAUSAMEN, J.-E.: Therapeutische Möglichkeiten nach Nervenverletzungen bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. ZWR 89, 44 - 47 (1980)

BECKER, R., VOELKL, G., STUTE, H., WAHL, G.: Die Transformation von Knochentransplantaten unter dem Einfluß in sie eingelagerter erhaltener oder transplantierter sensibler Nerven. Fortschr. d. Kiefer- u. Gesichtschirurgie 20, 106 - 109 (1976)

BORA, F.W.Jr., PLEASURE, M.D., DIDIZIAN, N.A.: A study of nerve regeneration and neuroma formation after nerve suture by various techniques. The journal of hand surgery 1, 140 (1976)

BURCK, H.J.: Histologische Technik. Georg Thieme, Stuttgart (1973)

CAJAL, S.R.: Degeneration and regeneration of the nervous system. Oxford University Press (London), Vol. 1 (1928)

ESTABLE, C.,
ACOSTA-FERREIRA, W.,
SOTELO, J.R.:

An electron microskope study of the regenerating nerve fibres.

Z. Zellforschung 46, 387 - 399 (1957)

GRONERT, H.J.,
WEIGERT, M.,
MELLEROWICZ, H.:

Ergebnisse nach mikrochirurgischer Nervennaht am Kaninchen.

Hefte Unfallheilkunde 138, 331 - 333 (1979)

HAUSAMEN, J.-E.,
SAMII, M.,
SCHMIDSEDER, R.:

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit des Nervus alveolaris inferior nach traumatischer Schädigung bei Unterkieferosteotomien und mikrochirurgischer Versorgung.

Fortschr. d. Kiefer- u. Gesichtschirurgie 18, 93 - 99 (1974)

HAUSAMEN, J.-E.:

Grundlagen der Nervenchirurgie und der Einfluß der Operationstechnik auf das Ergebnis der Nervenregeneration.

Fortschr. d. Kiefer- u. Gesichtschirurgie 21, 131 - 134 (1976)

HAUSAMEN, J.-E.:

Zur Indikation der Mikronervenchirurgie.

Fortschr. d. Kiefer- u. Gesichtschirurgie 28, 165 (1983)

HEISTER, L.: Chirurgie.
Stein-Raspe, Nürnberg, 396 - 398 (1747)

HOLMES, W., YOUNG, J.: Nerve regeneration after immediate and delayed suture.
J. Anat: (London) 77, 63 - 96 (1942)

HUETER: Zit. nach Nigst: Die Chirurgie der peripheren Nerven.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1955)

LANGLEY, N.N., HASHIMOTO, M.: On the suture of separate nerve bundles in a nerve trunk and on internal plexuses.
J. Physiol. 51, 318 (1917)

MILLESI, H., GANGLBERGER, J., BERGER, A.: Erfahrungen mit der Mikrochirurgie peripherer Nerven.
Chir. Plast. reconstr. 3, 47 - 55 (1967)

MILLESI, H., BERGER, A., MEISSL, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Heilung durchtrennter peripherer Nerven.
Chir. plastica (Berlin) 1, 174 - 206 (1972)

MILLESI, H.: Wiederherstellung der Kontinuität nach Durchtrennung peripherer Nerven durch Nervennaht oder Nerventransplantation (Indikation und Technik).

Therapeutische Umschau 32, 450 - 451 (1975)

MUMMENTHALER, M.: Verletzung und Regeneration peripherer Nerven.

Z. Unfall- u. Berufskr. 61, 235 - 255 (1968)

NATHANIEL, E.J.H., PEASE, D.C.: Regenerative changes in rat dorsal roots following Wallerian degeneration.

J. Ultrastruct.Res. 9, 533 - 549 (1963)

NULSEN, F., KLINE, D.: Acute injuries of peripheral nerves.

Neurological Surgery 2, 1089 - 1140 (1973)

ORGEL, M.G., TERZIS, J.K.: Epineurial vs. Perineurial Repair An Ultrastructural and Electrophysiological Study of Nerve Regeneration.

Plastic and Reconstructive Surgery 60, 81 - 82 (1977)

SAMII, M.,
WALLENBORN, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Spannung auf den Regenerationserfolg nach Nervennaht.
Acta Neurochir. (Wien) 27, 87 - 110 (1972)

SAMII, M.,
SCHEINPFLUG, W.: Klinische, elektromyographische und quantitativ histologische Untersuchungen nach Nerventransplantation.
Acta Neurochir. (Wien) 30, 1 - 29 (1974)

SCHLOTE, W.,
HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Befunde zur Feinstruktur von Axonveränderungen im peritraumatischen Bereich nach experimenteller Strangdurchtrennung am Rückenmark der weißen Ratte.
Naturwissenschaften 47, 448 (1960)

SCHLOTE, W.: (persönliche Mitteilung, 1983)

SMITH, J.W.: Microsurgery of peripheral nerves.
Plast. reconstr. Surg. 33, 317 - 329 (1964)

THOMAS, P.K., JONES, D.G.: The cellular response to nerve injury
2. Regeneration of the perineurium after nerve section.
J. Anat. (London) 101, 44 - 55 (1967)

WECHSLER, W., HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Befunde zur Feinstruktur von Axonveränderungen in regenerierenden Nervenfasern des Nervus ischiadicus der weißen Ratte.
Acta neuropath. (Berlin) 1, 489 - 506 (1962a)

WECHSLER, W., HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Wallerschen Degeneration des peripheren Säugetiernerven.
Beitr. path. Anat. 126, 352 - 380 (1962b)

WOLBURG, R.: Myelination and remyelination in the regenerating visiual system of the gold fish.
Exp. Brain Res. 43, 199 - 206 (1981)

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt

Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr.Dr. D. Riediger, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, die Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen und der Abfassung der Arbeit,

Herrn Prof. W. Schlote, dem ehemaligen Leiter der Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie des pathologischen Instituts in Tübingen, für die freundliche Beratung in Sachfragen und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seiner Abteilung,

Herrn Dr. rer.nat. habil. H. Wolburg aus der Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie des pathologischen Instituts in Tübingen, für die hilfreiche Unterstützung bei der Bewertung histologischer Befunde,

Fräulein H. Munz, medizinisch technische Assistentin an der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie in Tübingen, für ihren wohlwollenden Einsatz,

Herrn H.-J. Schön für seine stete freundschaftliche Mitarbeit.

LEBENSLAUF

Am 14.05.1956	kam ich, Gerson MAST, als Sohn von Walter Mast und Beatrice Mast, geb. Foraschik, in St. Blasien im Schwarzwald zur Welt.
1963 - 1967	Besuch der Grundschule in Freudenstadt
1967 - 1976	Ausbildung am Keplergymnasium in Freudenstadt
12.05.1976	Abitur des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges und Alfred-Maul-Medaille
01.07.1976- 30.09.1977	Wehrdienst
12.03.1977	Eignungsprüfung für das Zahntechnikerhandwerk
03.10.1977- 01.06.1978	Medizinstudium an der Université de Rennes in Frankreich
24.05.1978	Einschreibung im Fach Zahnmedizin an der Universität Tübingen
23.03.1979	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte
09.10.1980	Zahnärztliche Vorprüfung
09.06.1983	Zahnärztliche Prüfung und Approbation als Zahnarzt
14.09.1983	Einschreibung im Fach Medizin an der Universität Tübingen

01.11.1983- 29.03.1984	Zahnärztlicher Assistent an der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie im Klinikum der Universität Tübingen
13.03.1984	Ärztliche Vorprüfung
Seit 01.04.1984	Zahnärztlicher Assistent in der Privat-Praxis Dr.med.dent. M.Riediger
28./29.08.1985	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Druck Köhler Tübingen